

РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА  
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

---

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

АБДУРАХМОНОВ ЖЎРАБЕК АМРИЛЛОЕВИЧ

КИМЁРЕЗИСТЕНТЛИ ТУХУМДОН САРАТОНИНИНГ РЕЦИДИВИ  
НАТИЖАСИДА КУЗАТИЛАДИГАН ХАВФЛИ АСЦИТДА  
ПАЛЛИАТИВ ДАВОНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ

14.00.14-Онкология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ - 2025

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of phylosophy (PhD)**

<b>Абдурахмонов Жўрабек Амриллоевич</b> Кимёрезистентли тухумдон саратонининг рецидивини натижасида кузатиладиган хавфли асцитда паллиатив даври такомиллаштириш .....	3
<b>Абдурахмонов Журабек Амриллоевич</b> Совершенство паллиативного лечения химиорезистентного злокачественного асцита при рецидиве рака яичника .....	29
<b>Abduraxmonov Jurabek Amrilloevich</b> Improvement of palliative treatment of malignant ascites in chemoresistant recurrent ovarian cancer .....	57
<b>Эълон қилинган ишлар рўйхати</b> Список опубликованных работ List of published works.....	61

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА  
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**  

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**АБДУРАХМОНОВ ЖЎРАБЕК АМРИЛЛОЕВИЧ**

**КИМЁРЕЗИСТЕНТЛИ ТУХУМДОН САРАТОНИНИНГ РЕЦИДИВИ  
НАТИЖАСИДА КУЗАТИЛАДИГАН ХАВФЛИ АСЦИТДА  
ПАЛЛИАТИВ ДАВОНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.14-Онкология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ - 2025**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.3.PhD/Tib3037 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.cancercenter.uz](http://www.cancercenter.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар**

**Рахимов Нодир Махамматкулович**

Тиббиёт фанлари доктори

**Расмий оппонентлар:**

**Камышов Сергей Викторович**

тиббиёт фанлари доктори

**Атаханова Нигора Эргашевна**

тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Бухоро Давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 рақамли Илмий Кенгашнинг 2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100174, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: [info@cancercenter.uz](mailto:info@cancercenter.uz)).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96.)

Диссертация автореферати 2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**М.Н. Тилляшайхов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**А.А. Адилходжаев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий  
котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

**М.Х. Ходжибеков**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги  
Илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори,  
профессор

## КИРИШ (фалсафа фанлари доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Хавфли асцит кимёрезистентли тухумдон саратони қайталаниши билан оғриган беморларда дунеда кўп учрайдиган асорат ҳисобланади. Бу ҳолат беморлар ҳаёт сифатига жиддий таъсир қилади ва паллиатив даволашда қийинчиликлар келтириб чиқаради. Қуйидаги мақола жаҳон амалиётида хавфли асцитни бошқариш бўйича замонавий илмий манбалар асосида таҳлилни ўз ичига олади. Bevacizumab, «...ҳозирги кунда VEGFга қарши моноклонал антитана, хавфли асцитни бошқаришда умидли самара кўрсатган...»<sup>1</sup>. Тадқиқотларига кўра, VEGF ингибицияси асцит суюқлигини тўпланишини камайтиради ва симптомларни енгиллаштиради. PARP ингибиторлари BRCA-мутацияга эга тухумдон саратонида касалликни сустлатиш салоҳиятини кўрсатган, аммо асцитни бошқаришдаги роли ҳали ўрганилмоқда. Кимёрезистент тухумдон саратони хавфли асцитни назорат қилишда жиддий қийинчиликларни келтириб чиқаради. Тухумдон саратонига сабаб бўлган асцитни даволашда терапевтик ёндашувлардаги тараққий этиш бевосита замонавий тиббиётнинг долзарб муаммоларидан биридир.

Жаҳонда хавфли асцит, айниқса, кимёрезистентли тухумдон саратони рецидиви билан бирга кечадиган ҳолларда, касалликнинг энг оғир асоратларидан бири ҳисобланади ва у беморлар ҳаёти сифатини оширишга қаратилган қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада тухумдонлар саратонининг платинага резистент қайталанишига сабаб бўлган хавфли асцитли беморларни метроном кимётерапиясини қўллаб қувватловчи усулини ишлаб чиқиш, метроном кимётерапияни қўллаб қувватловчи ишлаб чиқилган усул токсиклиги ва ўтказувчанлигини, тухумдонлар саратонининг платинага резистент қайталанишига сабаб бўлган хавфли асцит ташхисланган беморларда тухумдонлар саратонининг турли морфологик вариантларида VEGF экспрессияси даражасини иммуногистокимёвий усуллар ёрдамида баҳолашга қаратилган илмий тадқиқотларни олиб бориш муҳим илмий-амалий йўналишлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, онкологик касалликларни эрта ташхислаш ва самарали даволашга йўналтирилган чоратadbирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, қайталанган тухумдон саратонида асцитнинг самарали даволаш усулларини

<sup>1</sup> Lheureux et al. (2019) “Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine” в журнале CA: A Cancer Journal for Clinicians.

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

такомиллаштириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ–2866-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy маълумотларига кўра, аёллар орасида хавфли ўсмаларнинг тарқалиши бўйича биринчи ўринда сут беши саратони (39%), иккинчи ўринда бачадон бўйни саратони (13%), лимфома (10%), тухумдон саратони (7%) ва лейкомия (6%) туради (de Naan J, 2018). Тухумдонлар саратони (ТС) хавфли ўсмалар орасида еттинчи ўринни эгаллаб, дунёда аёлларнинг саратондан кузатиладиган ўлими сабаблари бўйича саккизинчи ўринда туради. 2022 йили дунёда баҳолаш бўйича касалланиш йилига 205 000 ҳолатни ташкил қилади, бу тахминан йилига 125 000 га тўғри келади. Башорат қилинишича, 2035 йилга келиб бу рақамлар 67% га ортади ва 250 000 аёлни ташкил қилади. Тухумдонлар саратонидан (ТС) касалланишнинг ўсишга мойиллиги аниқланди, агар 2015 йили бу кўрсаткич 100 000 аҳолига 4,7 бўлса, 2021 йилга келиб 5,7 га ошди. 2015 йили ТС ўртача вазни 10,4% ни ташкил қилса, 2021 йилда 9,4%20 га тенг бўлди. Умуман олганда, платина асосидаги навбатдаги адъювант кимётерапия билан ўсма ҳажмини кичрайтириш ва босқичлаш бўйича тадбирларни ўз ичига олган терапиянинг биринчи чизигидан кейин тўлиқ клиник жавоб билан тухумдонлар саратонида юқори частота қайталади. Қайталанишлар касалликнинг эрта босқичларида 25% ҳолатда ва 80% ҳолатда кечки босқичларда кузатилади.

Тухумдон саратонига сабаб бўлган асцитни даволашга терапевтик ёндашувлардаги тараққий этиш ушбу касалликни тушунишда мустаҳкам асос керак бўлади. Режалаштирилган мазкур диссертация иши ушбу патологияда паллиатив ёрдам нуқтаи назаридан тухумдон саратони қайталанишига сабаб бўлган асцитни башорат қилиш омилларини аниқлаш ва ўрганишга

бағишланган. Жаҳон амалиётида асцит суюқлигининг ҳосил бўлишини камайтириш, симптомларни енгиллатиш ва рецидивларни олдини олишга қаратилган инновацион паллиатив усуллар етишмаслиги кузатилади. Интраперитонал кимётерапия, антиангиоген терапия ва генетик ёндашувлар каби усулларни янада чуқур ўрганиш зарур. Хавфли асцит муаммоси онкология, иммунология, молекуляр биология ва фармакология соҳалари ўртасидаги ҳамкорликни талаб этади. Бунинг учун таргетли препаратлар, иммунология терапияси, шунингдек, молекуляр диагностика ва мониторинг усулларидан фойдаланиш зарур (PleurX., 2021; Rosenberg et al., 2010; Armstrong et al. 2018; Ledermann et al., 2014; Lheureux et al., 2019).

Ўзбекистонда турли орган ва тизимларнинг, сут бези ва бачадон саратонини самарли ташхислаш ва даволаш бўйича бир қатор тадқиқотлар ўтказилган, хусусан, ривожланган сут бези саратонининг асоратларни олдини олиш ва инструментал усуллари ташхислаш (Н.Н.Захирова., 2018), бачадон бўйин саратонининг ташхислаш ва даволаш самардорлигида апаптознинг ўрни исботланган (Д.Ю.Юлдашева., 2018) каби тадқиқотлар олиб борилган, бироқ, кимёрезистентли тухумдон саратонининг қайтланиши натижасида кузатиладиган хавфли асцитда паллиатив даволаш такомиллаштирилмаган. Юқорида амалга оширилган таҳлиллардан кўриниб турибдики, тухумдонлар саратонининг платинага резистент қайталанишига сабаб бўлган хавфли асцит ташхисланган беморларни метроном кимётерапиясини қўллашга қаратилган усулни ишлаб чиқиш, токсиклик ва ўтказувчанлигини баҳоланмаган. Тухумдонлар саратонининг платинага резистент қайталанишига сабаб бўлган хавфли асцитли беморларда тухумдонлар саратонининг турли морфологик вариантларида VEGF экспрессияси даражасини иммуногистохимёвий усуллар ёрдамида баҳолаш алгортмини ишлаб чиқиш ва даволаш тактикасини танлаш ечимини топиш зурурлигини тақозо қилади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муссасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт университетининг илмий-тадқиқот режасига мувофиқ №012000262 «Аҳоли саломатлигини яхшилаш, касалликларни ташхислаш, даволаш ва олдини олишнинг замонавий усулларни ишлаб чиқиш» (2018–2022 йй.) мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади:** Иммуногистохимёвий таҳлил натижалари асосида қайталанувчи тухумдон саратони билан кечадиган хавфли асцитни даволаш усулларни такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

тухумдон карциномасининг турли гистологик турларида иммуноферментли таҳлил усули билан аниқланган VEGF нинг қон зардобидидаги миқдорий даражалари ва иммуногистохимёвий усул билан аниқланган VEGF нинг тўқима экспрессиясини қиёсий таҳлил қилиш;

рецидив ўсманинг молекуляр-биологик профили ва касалликнинг клиник-патологик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда, платинага резистент қайталанувчи тухумдон саратони фонида асцит билан оғриган беморлар учун метроном кимётерапиянинг такомиллаштирилган протоколини ишлаб чиқиш;

такомиллаштирилган метроном кимётерапия режимининг хавфсизлик ва толерантлик профилини комплекс баҳолаш, шу жумладан ножўя ҳодисаларнинг частотаси, оғирлик даражаси ва спектрини, шунингдек уларнинг беморлар ҳаёт сифати кўрсаткичларига таъсирини исботлаш.

платинага резистент қайталанувчи тухумдон саратони туфайли асцит билан оғриган беморлар гуруҳида метроном кимётерапиянинг такомиллаштирилган протоколини қўллашнинг бевосита ва узоқ муддатли натижаларини кўп омилли таҳлил қилиш, умумий яшовчанлик, прогрессиясиз яшовчанлик ва ҳаёт сифати кўрсаткичларини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2017-2023-йилларда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд филиалида даволанган, асцит билан асоратланган тухумдон саратони (АБАТС) ташхиси қўйилган 116 нафар бемор бўлди. Беморлар куйидагича тақсимланди: 1,8,15 –кунлари гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> ва 3 ҳафтада 1 марта 7,5-15 мг/кг дозада бевацизумаб билан стандарт паллиатив терапия қабул қилган 1–гуруҳ (n=42); танаффуссиз ҳар куни ичишга циклофосфамид 50 мг / кунига метром кимётерапия қабул қилган 2-гуруҳ (n=33); танаффуссиз ҳар куни циклофосфамид 50 мг /кунига ва 1-28-кунлари пазопаниб 400 мг қабул қилган 3-гуруҳ (n=41).

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида хавфлилик даражасини (анаплазия) (ретроспектив маълумотлар асосида), шунингдек, тадқиқотнинг иммунофермент усули орқали тухумдонлар саратони ташхисланган беморлардан олинган веноз қони, амбулатор карта, канцер регистр маълумотлари, гистологик материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари** кимёрезистентли тухумдон саратонининг қайтланиши натижасида кузатиладиган хавфли асцитда паллиатив давони такомиллаштиришда клиник, биокимёвий, инструментал, иммуногисткимёвий ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** куйидагилардан иборат:

асцит билан кечадиган қайталанувчи тухумдон саратонида қон зардобадаги VEGF даражасининг ошиши ўсманинг паст дифференциациялашганлиги ҳисобига башорат омили салбий маркер эканлиги исботланган;

асцит билан кечадиган қайталанувчи тухумдон саратонида касаллик босқичи, ўсманинг гистологик тури ва дифференциация даражаси билан қон зардобадаги VEGF даражаси беморларнинг ёши ва ўсманинг гистологик хусусиятлари билан боғлиқлиги аниқланган;

асцит билан кечадиган қайталанувчи тухумдон саратонида кам дозали комбинирлашган метроном кимё ва таргет терапия ангиоген самарасига етарли даражаси ҳисобига қўлланилиши самарадордиги исботланган.

асцит билан кечадиган қайталанувчи тухумдон саратонида ўсманинг ангиоген потенциални баҳолаш учун VEGFнинг маҳаллий (ўсма ичидаги) ва тизимли (айланиб юрувчи) даражаларини аниқлаш, касалликнинг клиник кечишига ва башорат қилишига аҳамият эканлиги исботланган

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

платинага чидамли қайталанувчи ТС ва асцити бўлган беморларда кўшимча биомаркер сифатида қон зардобдаги VEGF биокимёвий кўрсаткичлари нисбатидан фойдаланиши исботланган:

беморлар гуруҳида аниқланган томир эндотелийси ўсиш омили (VEGF) нинг гиперэкспрессияси, неоангиогенез жараёнлари ва ёмон сифатли ҳужайраларнинг инвазив фаоллигини бостиришга мўлжалланган метроном терапиянинг потенциал самарадорлиги аниқланган;

қон зардоби ва ўсмадаги VEGF концентрациясининг интегртив таҳлида, клиник-морфологик хусусиятлари, индивидуал терапевтик стратегияси касаллик кечишининг прогностик моделларини ва комплекс ёндашув даволаш жараёнида такомиллаштирилган;

циклофосфамид ва пазопанибни метроном қўллаш платинага чидамли қайталанувчи ТС ва асцити бўлган беморларда стандарт терапия самарасиз бўлганда муқобил даволаш стратегияси ишлаб чиқилган;

олинган натижалар даволаш тактикасини оптималлаштирган ва беморларнинг умумий яшовчанлик кўрсаткичларини оширган ва ҳаёт сифатини яхшилашга олиб келган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, биокимёвий, инструментал, иммуногистхимёвий ва статистик тадқиқот усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, кимёрезистентли тухумдон саратонининг қайтланиши натижасида кузатиладиган хавфли асцитда паллиатив давони такомиллаштиришда халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, олинган хулоса ва таклифлар ўзининг назарий аҳамиятига эга бўлиб, асцит билан асоратланган тухумдонлар саратони қайталанишининг ташхисоти ва даволаш хусусиятларини ўрганишга маълум даражада ҳисса қўшади, тухумдонлар саратонининг платинага резистент қайталанишига сабаб бўлган асцит аниқланган беморларда метроном терапия ўтказишнинг мақсадга мувофиқлиги кўрсатилган бўлиб, муайян беморлар гуруҳида келажакда касаллик қайталаниш эҳтимоли бўлиши мумкин ҳамда мазмунини такомиллаштиришга имкон бериши изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, ишлаб чиқилган ва клиник амалиётга татбиқ этилган метроном терапия, шунингдек, ташхисот

ва даволашнинг модернизацияланган тактик-техник жиҳатлари даволаш самарадорлигини ошириш, касаллик қайталаниш даражасини камайтиришга имкон берганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Қайталанувчи тухумдон саратонида (ТС) асцит мавжуд бўлиши ва қон зардобадаги VEGF даражасининг ошиши ўртасида ишончли боғлиқлик аниқланганлиги бўйича олинган илмий натижалар асосида :

**биринчи илмий янгилик:** асцит билан кечадиган қайталанувчи тухумдон саратонида қон зардобадаги VEGF даражасининг ошиши ўсманинг паст дифференциациялашганлиги ҳисобига прогностик салбий маркер эканлиги исботланганиги Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 2023 йил 19 сентябрьдаги 59-сонли буйруғи Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Қашқадарё филиали 2023 йил 9 октябрь №155-Т сонли буйруғи ва Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Жиззах филиали 2023 йил 29 августдаги №52- сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 26 июлдаги №05/41-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* Платинага чидамли қайталанувчи тухумдон саратони ва асцити бўлган беморларда метроном терапия қўлланилиши касаллик асоратларининг камайиши ҳисобига беморлар турмуш тарзининг яхшиланиши ва умр кўриш давомийлигининг узайишига олиб келди. *Иқтисодий самарадорлиги:* Хавфли ўсмалар билан касалланган беморнинг ихтисослаштирилган шифохонада бир кунлик бўлиши (1 койка/кун) ўртача 187 885 сўмни ташкил этади, бу суммага овқатланиш, дори-дармонлар ва таҳлилларни ўтказиш харажатлари киритилган. Комплекс даволаш давомида беморлар шифохонада ўртача 11 кун даволанди. *Хулоса:* Метроном терапиянинг иқтисодий самарадорлиги Республика даражасида 12 ой мобайнида 27,2%га харажатларни қисқартиришини имкон берган.

**иккинчи илмий янгилик:** асцит билан кечадиган қайталанувчи тухумдон саратонида касаллик босқичи, ўсманинг гистологик тури ва дифференциация даражаси билан қон зардобадаги VEGF даражаси беморларнинг ёши ва ўсманинг гистологик хусусиятлари билан боғлиқлиги аниқланганлиги Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 2023 йил 19 сентябрьдаги 59-сонли буйруғи Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Қашқадарё филиали 2023 йил 9 октябрь №155-Т сонли буйруғи ва Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Жиззах филиали 2023 йил 29 августдаги №52- сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 26 июлдаги №05/41-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* Платинага чидамли қайталанувчи тухумдон саратони ва асцити бўлган беморларда метроном терапия қўлланилиши касаллик асоратларининг камайиши ҳисобига беморлар турмуш тарзининг яхшиланиши ва умр кўриш

давомийлигининг узайишига олиб келди. Метроном терапиянинг иқтисодий самарадорлиги Республика даражасида 12 ой мобайнида 27,2%га харажатларни қисқартиришини имкон берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* Бир беморни даволаш учун 2 066 735 сўм сарфланади. Химиорезистент тухумдон раки асцит билан мураккаблашган беморларни даволагандан сўнг уларнинг шифохонада қолиш муддатини 7 кунга қисқартириш орқали 939 425 сўм тежаш мумкин. *Хулоса :* қайталанувчи тухумдон саратони ва асцити бўлган беморларда метроном терапия қўлланилиши касаллик асоратларининг камайиши ҳисобига беморлар турмуш тарзининг яхшиланиши ва умр кўриш давомийлигининг узайишига олиб келди. Метроном терапиянинг иқтисодий самарадорлиги Республика даражасида давлат бюджетидан сарф харажатларни 12 ой мобайнида 27,2%га харажатларни қисқартиришини имконини берган.

**учинчи илмий янгилик:** асцит билан кечадиган қайталанувчи тухумдон саратонида кам дозали комбинирлашган кимё ва иммунотерапия ангиоген самарасига етарли даражаси ҳисобига қўлланилиши самарадорлиги исботланганлиги Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 2023 йил 19 сентябрьдаги 59-сонли буйруғи Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Қашқадарё филиали 2023 йил 9 октябрь №155-Т сонли буйруғи ва Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Жиззах филиали 2023 йил 29 августдаги №52- сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган ( Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 26 июлдаги №05/41-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* Платинага чидамли қайталанувчи тухумдон саратони ва асцити бўлган беморларда метроном терапия қўлланилиши касаллик асоратларининг камайиши ҳисобига беморлар турмуш тарзининг яхшиланиши ва умр кўриш давомийлигининг узайишига олиб келди. *Иқтисодий самарадорлиги:* Йил давомида махсус клиника стационарида асцит формаси билан тухумдон ракига чалинган 50 дан ортиқ бемор даволанади, бу эса ўртача 46 971 250 сўм тежамкорлик қилиш имконини беради. *Хулоса:* Пазопаниб ва перорал циклофосфамид комбинацияси платинага чидамли тухумдон саратони бўлган беморларда клиник аҳамиятга эга фойдали ва яхши кўтариладиган схема сифатида тан олинган. Бу ушбу ҳолатда илгари интенсиф даволашдан ўтган беморларни даволашнинг бир варианты сифатида қаралиши мумкин.

**тўртинчи илмий янгилик:** асцит билан кечадиган қайталанувчи тухумдон саратонида ўсманинг ангиоген потенциалини баҳолаш учун VEGFнинг маҳаллий (ўсма ичидаги) ва тизимли (айланиб юрувчи) даражаларини аниқлаш, касалликнинг клиник кечишига ва башорат қилишига аҳамият эканлиги исботланганлиги Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 2023 йил 19 сентябрьдаги 59-сонли буйруғи Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Қашқадарё филиали 2023 йил 9 октябрь №155-Т сонли буйруғи ва Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий

тиббиёт маркази Жиззах филиали 2023 йил 29 августдаги №52- сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 26 июлдаги №05/41-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* Платинага чидамли қайталанувчи тухумдон саратони ва асцити бўлган беморларда метроном терапия қўлланилиши касаллик асоратларининг камайиши ҳисобига беморлар турмуш тарзининг яхшиланиши ва умр кўриш давомийлигининг узайишига олиб келди. Метроном терапиянинг иқтисодий самарадорлиги Республика даражасида 12 ой мобайнида 27,2%га харажатларни қисқартиришини имкон берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* Химиорезистент тухумдон раки асцит билан мураккаблашган беморларни даволашда метрономли терапия қўлланилиши орқали йиллик тежамкорлик 46 миллион сўмдан ошади. Бу ушбу усулни паллиатив терапия амалиётида химиорезистент тухумдон ракиннинг асцит билан мураккаблашган ҳолатларини даволашда муқобил терапия сифатида кенг жорий этиш зарурлигини тасдиқлайди. *Хулоса:* Метрономли терапияга пазопанибни перорал циклофосфамид билан қўшиш орқали прогрессиясиз яшаш муддатини яхшилаш ва умумий яшовчанлик кўрсаткичларини оширишга эришилган, шунингдек, токсикликнинг яхши кўтариладиган профили сақланган. Икки гуруҳ ўртасида симптомлар шкаласи бўйича ҳаёт сифати кўрсаткичларининг ўртача яхшиланиши қайд этилган. Контроль нукта ингибиторларини метрономли кимёотерапия препаратлари билан қўшиб ишлатиш мумкинми деган савол келажақдаги тадқиқотларнинг муҳим йўналиши ҳисобланади.

**Ж.А.Абдурахмоновнинг «Кимёрезистентли тухумдон саратонининг рецидиви натижасида кузатиладиган хавфли асцитда паллиатив давони такомиллаштириш»** мавзусидаги диссертация тадқиқотида олинган юқоридаги 4 та илмий янгилик бошқа соғлиқни сақлаш муассаларига жорий этиш бўйича Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 2024 йил 14 сентябрьдаги 9343-сонли хати Соғлиқни сақлаш вазирлигига тақдим этилган.

**Илмий натижаларнинг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманда муҳокома қилинган, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокомадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг нашр этилганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурлиги тўғрисида кенг қамровли асослаганлиги тақдим этилган. Мавзу Ўзбекистон

Республикаси фан ва технологияларни ривожлантириш устувор йўналишларига мос келишига алоҳида эътибор қаратилган, бу эса миллий илмий-технологик тараққиёт нуқтаи назаридан унинг стратегик аҳамиятини таъкидлайди. Тадқиқот давомида мақсад ва вазифалар аниқ шакллантирилган, шунингдек, ўрганиш объекти ва предмети белгиланган, бу эса тадқиқот жараёнини тизимлаштириш ва унинг методологик яхлитлигини таъминлаш имконини берган. Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий илмий таҳлил усулларини қўллаш, эмпирик база ва методологик ёндашув билан таъминланган. Ишнинг амалий аҳамияти натижаларни соғлиқни сақлаш соҳасига муваффақиятли жорий этилиши билан тасдиқланган. Тадқиқот доирасида бир қатор илмий ишлар чоп этилган, бу эса олинган натижалар илмий ҳамжамият томонидан кенг тан олинганлигидан далолат беради. Диссертациянинг тузилиши мантқан бўлиб, бу ўрганилаётган муаммоларни ҳар томонлама ёритиш ва олинган натижалар таҳлилининг тақдим этиш имконини берган.

Диссертациянинг **«Кимёрезистентли тухумдон саратони рецидиви натижасида кузатиладиган хавфли асцитда паллиатив даволаш тактикасини такомиллаштиришнинг замонавий талқини»** деб номланган **биринчи боби** адабиётлар шарҳи бўлиб, тухумдон саратонида кузатиладиган асцитни ташхислаш ва даволаш муаммолари бўйича замонавий қарашларни акс эттиради. Ушбу бобда кимёрезистентли тухумдон саратони билан боғлиқ хавфли асцитнинг патогенези, диагностикаси ва терапевтик ёндашувларига оид долзарб илмий тадқиқотлар ва клиник тавсияларнинг ҳар томонлама таҳлили ўтказилган. Асцитик суюқлик тўпланишини эрта босқичларда аниқлаш ва унинг хусусиятларини белгилашга имкон берувчи замонавий тасвирлаш ва лаборатория диагностикаси усулларига алоҳида эътибор қаратилган. Асцит ҳажмини камайтириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган фармакологик ва жарроҳлик усулларини ўз ичига олган мавжуд паллиатив даволаш стратегияларини батафсил кўриб чиқилган. Парацентез, қорин бўшлиғи ичи кимётерапияси, диуретиклар ва мақсадли дори воситаларини қўллаш каби турли ёндашувлар самарадорлиги танқидий таҳлил қилинган. Шарҳда клиник тадқиқотлар босқичида бўлган инновацион даволаш усулларига, жумладан, иммунотерапевтик ёндашувлар ва ген терапиясига катта ўрин ажратилган. Кимёрезистентли тухумдонлар саратони бўлган беморларга паллиатив ёрдам кўрсатиш контекстида ушбу усулларнинг потенциал афзалликлари ва чекловлари муҳокама қилинган. Бобнинг якуний қисмида мавжуд маълумотлар умумлаштирилган ва келгусида ўрганиши талаб қиладиган асосий муаммолар шакллантирилган, бу эса диссертация тадқиқотининг кейинги бўлимлари учун назарий асос яратади.

Диссертациянинг **иккинчи бобида “Тадқиқотнинг клиник-методологик жиҳатлари. Материаллар ва услублар”** тадқиқотда қўлланган материаллар ва текшириш усуллари баён этилган. Тадқиқотга асцит билан асоратланган тухумдон саратони (ААТС) ташхиси тасдиқланган

РИОваРИАТМ ва унинг Самарқанд вилояти филиалида 2017-2023 йиллар давомида даволанган 116 нафар аёл беморлар киритилган.

Асцит билан асоратланган тухумдон саратони ташхиси қўйилган беморлар РИОваРИАТМ томонидан ишлаб чиқилган, ўз ичига умумий қон тахлилини, биокимёвий кўрсаткичларни, СА 125, АФП ва ХГЧ даражаларини, ҳамда касаллик клиник кўринишини олган стандарт протоколга мос равишда текширувдан ўтказилганлар. Барча беморларга қорин бўшлиғи, кичик тос ва қорин орти бўшлиғини ультратовуш текшируви, кўкрак қафаси аъзолари рентгенографияси ва электрокардиография ўтказилган.

1-гурух (n=42),  
стандарт паллиатив  
даво (назорат  
гурухи):  
гемцитабин 1000  
мг/м<sup>2</sup> 1,8,15 кунлар  
ва бевацизумаб 7,5-  
15 мг/кг

2- гуруҳ (n=33),  
метроном  
монокимётерапия:  
циклофосфамид 50  
мг/сут

3-гурух (n=41),  
метроном  
кимётерапия:  
циклофосфамид 50  
мг/сут + пазопаниб  
400 мг/сут (per os)

Клиник, рентгенологик ва серологик таҳлил жавоблари ҳар 12 ҳафтада баҳоланган. Препаратлар дозаси 3 ва 4 даражали асоратларда пасайтирилган.

Пазопаниб дозаси биринчи 200 мг пасайтириб, бир кунда икки марта қабул қилишни, иккинчиси 200 мг камайтириб, бир кунда бир марта қабул қилишни ўз ичига олди. Ножўя таъсирлардан дозани камайтиришни талаб қилган ҳолат: диарея, кафт-товон синдроми, чарчаш, мукозит ва трансаминитлардир.

Таъкидлаш жоизки, мазкур даволаш режими тухумдон карциномасини даволаш учун тасдиқланмаган бўлиб, текширилаётган беморларда қўлланилиши расмий кўрсатмалардан ташқари (off-label) тарзда амалга оширилган. Дори воситаларининг расмий кўрсатмалардан ташқари қўлланилиши - бу препаратни расман тасдиқланган кўрсатмалар, дозалаш режимлари ва қўллаш усулларида фарқли равишда ишлатилишидир. Расмий кўрсатмалардан ташқари терапия кўпинча маълум бир касаллик ёки ҳолатни даволашнинг тасдиқланган усуллари мавжуд бўлмаганда ёки мавжуд усуллар кутилган натижани бермаганда қўлланилишини изоҳлаб ўтмоқчимиз. Резистентлик аниқланган мезонлар: платина билан бирламчи ва иккиламчи даволашда касалликни авж олиши; платинорезистентлик бевацизумаб ҳамда усиз цисплатин ёки карбоплатин базасида сўнгги терапия тугаганидан кейин 6 ой мобайнида касалликни рецидиви ёки зўрайиши кузатилганда (метастаз ва/ёки рецидив) аниқланган.

Беморларнинг ўртача ёши  $54,3 \pm 3,9$  ёш, бунда 51 ёшдан катталарда 56,3% энг кўп бўлган, 50 ёшдан кичик беморлар 43,1%, 71 ёшдан катталар 0,86% ташкил этган (1-жадвал).

**1-жадвал**

**Беморларнинг ёш бўйича тақсимланиши (%)**

Ёш	Беморлар сони				P
	abs	M (%)	m		
25-44 гача	8	6,90	2,35		Пирсон $\chi^2$ 0,329; p=0,722
45-59 гача	42	36,21	4,46		
60-74 гача	65	56,03	4,61		
75 ёш ундан катта	1	0,86	0,86		
жами	116	100,00	0,00		

Асцитик суюқлик миқдорини ультратовуш мониторинги билан биргаликда фракцион олиб ташлаш қорин бўшлиғида уни қанчалик тезликда тўпланиши тўғрисида тасаввурларга эга бўлишга имкон берган (2-жадвал).

**2-жадвал**

**Асцит билан асоратланган беморларнинг асцит суюқлиги тўпланиш интенсивлигига боғлиқликда тақсимланиши (%)**

Гуруҳлар	Қорин бўшлиғида йиғиладиган асцит интенсивлиги														
	≤1 л			≤1,0-2,0 л			≤2,0-3,0 л			≤3-4,0 л			≥4,0 л		
	abs	M	m	abs	M	m	abs	M	M	abs	M	m	abs	M	m
1 гуруҳ (n=42)	34	81,0	3,9	5	11,9	2,9	2	4,8	1,4	2	4,8	1,4	0	0,0	0,0
2 гуруҳ (n=33)	25	75,8	4,1	5	15,2	3,4	2	6,1	2,2	2	6,1	2,2	0	0,0	0,0
3 гуруҳ (n=41)	26	63,4	7,8	7	17,1	6,1	5	12,2	4,2	0	0,0	0,0	2	5,2	3,0
P	Пирсон $\chi^2 = 18,983$ ; p=0,523														
жами (n=116)	86	74,1	3,1	17	14,7	1,6	9	7,8	1,3	4	3,4	0,7	2	2,7	0,7

Кўплаб сабабларга боғлиқ ҳолда ультратовуш усули ёрдамида асцит суюқлик тўпланишини ҳар куни назорат қилиш мумкин эмас. Шундай қилиб, кам миқдордаги суюқликни баҳолаш ҳар доим ҳам объектив натижа бермайди.

Берилган 2-жадвалдан маълумки, қорин бўшлиғида суюқлик тўпланиш интенсивлиги ҳафтасига 1,0 литрга тўғри келган, бу эса жуда кўп ҳисобланади. Фақат 5,2% ҳолатларда суюқлик тўпланиши жуда катта интенсивликка эга бўлиб, 3,0 литр ва ундан кўпни ташкил қилди. Бундай интенсив тўпланиш қорин бўшлиғида ўсма билан зарарланиш (канцероматоз) катта ҳудудни эгаллаган беморлар учун хосдир.

**3-жадвал**

**Асцит билан асоратланган тухумдон саратони рецидивидида учрайдиган йўлдош симптомларни тақсимланиши**

Симптом	Кузатиш частотаси			$\chi^2$	
	abs	M(%)	m	c2	P
Хансираш	96	82,76	2,09	СНВ	
Оғриқ	54	46,55	1,98	0,989	0,410
Йўтал	46	39,66	2,33	12,836	0,000
Ланжлик (бехоллик)	91	78,45	1,91	141,669	0,000
Тахикардия	56	48,28	2,39	0,163	0,701
Анорексия	40	34,48	2,22	34,106	0,000
Тана вазни камайиши	74	63,79	2,17	86,987	0,000

Тақдим этилган тадқиқот натижалари асцитни текшириш ва динамик кузатишда замонавий инструментал визуализация усулларини беморни батафсил объектив текшириш билан бирлаштирган мультимодал диагностик ёндашувни қўллаш зарурлигини кўрсатади. Касалликнинг этиопатогенетик механизмлари ва асцит ривожланиш хусусиятларига асосланган беморларни даволашнинг индивидуал стратегияси терапевтик тактикани оптималлаштириш ва ўтказилаётган даволашнинг клиник самарадорлигини оширишга ёрдам беради.

Даволашнинг маълум тактикасини танлаш ва уни бажариш беморнинг умумий ҳолатига таъсир қилган (4-жадвал).

#### 4-жадвал

### Касалхонага ётқизишда текширилаётган беморларнинг умумий ҳолатига боғлиқликда асцитдан асоратланган беморларнинг тақсимланиши (%)

гурӯҳлар	Умумий ахвол											
	қониқарли			ўрта оғир			оғир			ўта оғир		
	abs	М	m	abs	М	m	abs	М	m	abs	М	m
1 гуруҳ (n=42)	22	52,4	5,3	16	38,1	4,9	3	7,1	3,05	0	0,0	0,00
2 гуруҳ (n=33)	21	63,6	5,1	6	18,2	3,8	4	12,1	2,9	2	6,1	2,33
3 гуруҳ (n=41)	26	63,4	7,9	7	17,1	6,33	5	12,2	6,01	3	7,3	3,9
Р	Пирсон $\chi^2 = 29,468$ ; $p = 0,014$											
Жами (n=116)	69	59,5	2,34	29	25,0	2,24	12	10,3	1,22	5	4,3	0,79

Клиник таҳлил натижасида беморларнинг 40,5% ҳолатларда ўрта ва оғир даражадаги ахволда бўлганлиги аниқланди. Ушбу клиник ҳолат қуйидаги омиллар мажмуаси билан боғлиқ эди: асосий патологик жараённинг юқори интенсивлиги, коморбид ҳолатларнинг (хамроҳ касалликларнинг) мавжудлиги ва умумлашган патологик белгиларнинг мавжудлигидир. Таъкидлаш жоизки, оғир ҳолатларнинг бундай юқори фоизи ўрганилаётган патологиянинг жиддийлигини ва барча этиологик омилларни ҳисобга олган ҳолда комплекс терапевтик ёндашув зарурлигини кўрсатади.

#### Таъхислаш усуллари:

Асцит гумон қилинган беморлар ССВ томонидан тасдиқланган стандарт: шикоятлар, анамнез, объектив кўрув, маҳаллий статусни аниқлаш, УТТ, трансвагинал УТТ, трансвагинал кўрув (аёлларда), сийдик, қоннинг умумий таҳлили, қоннинг биокимёвий таҳлили, В,С гепатитга таҳлиллар, ОИВ, РВ, қон гуруҳи, резус-фактор, ЭКГ, пастга тушувчи цистография, экскретор урография бўйича текширилди.

Беморларга умумқабул қилинган стандарт текширув усуллари ўтказилди: Ультратовуш сканирлаш, кичик чанок МРТ, экскретор урография,

кўкрак қафаси рентген текшируви, кўрсатмага мувофиқ колоноскопия, МСКТ, қон ва сийдикнинг умумий клиник таҳлили; қоннинг биокимёвий кўрсаткичи, коагулограмма қилинди.

Гистологик текширув. Барча беморлар гистологик текширилди. Ван Гизон, Конго қизил бўйича пикрофуксин, гематоксилин ва эозинда бўяшдан фойдаланиб, серияли парафин кесмалар (ҳар бир кузатув учун 15-20) гистологик ўрганилган. Препаратлар рангли микроскопда 10×, 20×, 40× окулярни катталаштириш билан кўриб чиқилган.

Операцион материалнинг иммуногистокимёвий текшируви (ИГКТ) серияли парафин кесмаларда ўтказилган

### **Асцитдан асоратланган қайталанган тухумдон саратони аниқланган беморлар ҳолатини баҳолаш мезони**

Беморларни саралаш мезони: текширилаётган гуруҳларга қуйидаги беморлар киритилди - асцит борлиги; асцитда саратон ҳужайраларининг борлиги; морфологик тасдиқланган ташхис; ўсма жараёнининг босқичи FIGO бўйича IС-IIIС мос келиши, платинарезистент ва/ёки платинарефрактер саратон аниқланган беморлар.

Диссертациянинг «Рецидивли асцитдан асоратланган тухумдон саратони аниқланган беморлар ўсма ва қон зардобда ангиоген омиллар миқдори» деб номланган учинчи бобда тадқиқотга киритилган аёллар қониди ва бирламчи ўсма жойлашган тухумдонларда VEGF экспрессия даражаси ўрганилган. Тадқиқотга 21 дан 53 ёшгача бўлган 30 нафар тухумдон саратонидан тузалган аёллардан иборат назорат гуруҳи киритилган. Асосий гуруҳ 116 та 4 босқичдаги асцит билан асоратланган тухумдон саратонини рецидивли кузатилган беморлардан иборат эди. Таққосланаётган асосий гуруҳда дастлаб қон зардобда VEGF даражасини аниқланган. Олинган натижалар 5-жадвалда келтирилган. Назорат гуруҳида VEGF йиғиндиси 155 пг/мл медиана бўйича 15дан 288 пг/м гача ўзгариб турди. VEGF дастлабки даражаси деб назорат гуруҳининг референс интервали қабул қилинди (95%), 288 пг/мл га тенг.

ТС билан касалланган 116 нафар бемор қон зардобда VEGF миқдори кенг кўламда 16дан 1998 пг/мл гача ўзгариб турди, медиана бўйича 458 пг/мл ни ташкил қилиб, назорат гуруҳига қараганда ишончли баланд бўлди ( $p < 0,01$ ).

Корреляцион таҳлил беморлар қон зардобда VEGF ва СА-125 даражалари ўртасида ўзаро боғлиқлиги аниқланмади.

Илмий тадқиқот доирасида олиб борилган изланишлар натижаси шуни кўрсатдики, хавфли асцит билан асоратланган кимёрезистент тухумдон саратонини рецидивда ва ТС дан даволанган беморларда зардобда VEGF (васкулоэндотелиал ўсиш омили) қуйидагича аниқлаш мумкин: ААҚТС (асцит билан асоратланган қайталанувчи тухумдон саратони) билан оғриган беморлар қон зардобда VEGF миқдори ТСдан даволанган беморларга қараганда ишончли юқори эканлиги қайд этилди. Ушбу кўрсаткичлар касалликнинг кечиши ва даволаш самарадорлигини баҳолашда муҳим аҳамият касб этади.

**Беморлар ёшининг ҳисоби билан тухумдон ўсмалари аниқланган  
беморлар қон зардобда VEGF миқдори**

Ёш	Қон зардобда VEGF миқдори, пг/мл			
	ТС касалланган беморлар			
	Назорат гуруҳига нисбатан соғлом аёл		ТС	
	N	95% ИИ	N	Медиана (квартили)
25-44	8	67,14(216,8-351,1)*	24	17,2(175,7-210,3)
45-59	7	132,8(0,8-265,38)*	28	19,9(339-378)
60-74	5	250,2(111,2-389,2)*	33	23,5(274,4-321,5)
75-89	10	24,25(4,75-51,25)*	31	18,8(289-326)

*Изоҳ :  $p < 0,05$ ; \*мутлоқ йиғинди; N – кузатувлар сони*

Корреляцион таҳлил барча гуруҳларда ААҚТС билан касалланган беморлар ёши ва қон зардобда VEGF-концентрацияси ўртасида боғлиқликни аниқламади ( $p > 0,05$ ). 24 нафар бемор қон зардобдаги VEGF концентрацияси ўша куни 68дан 872пг/мл ни ташкил қилган, бу назорат гуруҳига қараганда аҳамиятли юқори эди. Дисперсион таҳлил 40 ёш ва ундан кичик беморлар учун зардобда VEGF медианасининг сезиларли пасайишини аниқлади ( $p < 0,05$ ) (5-жадвал).

Зардобда VEGF медианаси 50-59 ёшда (535 пг/мл) подагра билан касалланган беморлар гуруҳида энг юқори бўлган. Шу билан бир вақтда VEGF миқдори кекса беморларда яна пастга тушди, 40 ёшгача бўлган беморлар гуруҳида даражадан фарқ қилмади. ДЕК нинг энг юқори медианаси 40-49 ва 50-59 ёш гуруҳида кузатилди. Уч гуруҳда беморлар қон зардобда VEGF даражаси таҳлили репродуктив фаолият ҳолати билан маркерлар ишончли боғлиқлигини аниқламади. Ҳамроҳ кечувчи соматик касалликлар, аборт ва туғруқлар борлигини ҳисобга олиб, тухумдон янги ҳосилаларини аниқлаган беморлар қон зардобда VEGF миқдори боғлиқ бўлган. Ҳар учала гуруҳда тухумдонда янги ҳосилалар аниқланган беморларда ҳамроҳ кечувчи соматик касалликлар мавжудлигида қон зардобдаги VEGF миқдори ҳамроҳ соматик касалликлар аниқланмаган беморлардаги ушбу кўрсаткичлардан фарқ қилмаган. Учинчи гуруҳ беморлари қон зардобда VEGF даражалари таҳлили фертил статус билан маркерлар ишончли боғлиқлигини аниқламади.

**Ўсма дифференциация даражаси ҳисоби билан ААҚТС аниқланган  
беморлар қон зардобда VEGF**

Ўсмани дифференциация даражаси	Беморлар сони	VEGF, пг/мл медиана (квартили) Монофазали таҳлил	Кўп фазали таҳлил (n=%)
Юқори	19	221 (199-517)*	10/44,6%
Ўрта	56	560 (387-1021)**	49/78,6%
Паст	41	516 (313-601)***	37/83,8%

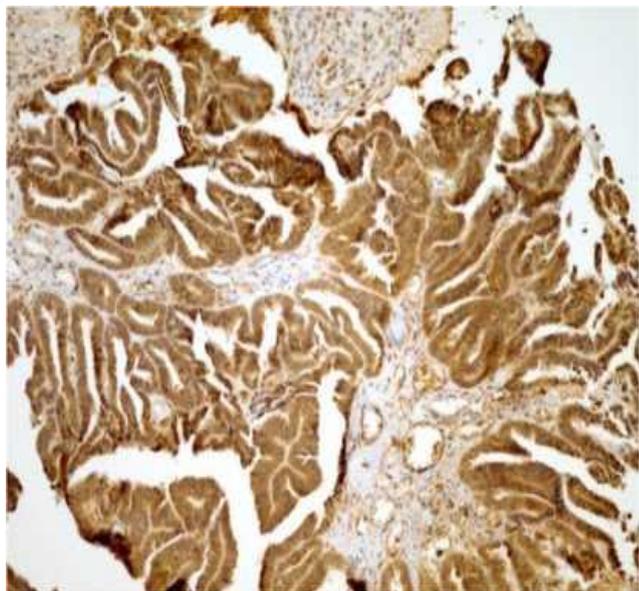
*Изоҳ: \*vs\*\* $p=0,047$ ; \*vs\*\*\* $p=0,004$ .*

Ўсманинг гистологик тузилиши ҳисоби билан ААҚТС аниқланган беморлар қон зардобда VEGF миқдори. Ўша вақтда беморлар гуруҳидан шиллик ўсма тузилишга эга беморларда VEGF энг юқори миқдори аниқланди, аммо ҳамма тафовутлар ҳам ишончли бўлмади. Қон зардобда VEGF аниқланиш частотаси сероз ТС аниқланган 81 беморда юқори бўлиб, унинг даражаси 76%, эндометриоид ТС аниқланган 11 нафар беморда 55% ни ташкил қилди ( $p=0,13$ ). Ўсма дифференцировкасини ҳисобга олган ҳолда ААҚТС билан касалланган беморларда VEGF. ТС билан касалланган беморлар қон зардобда VEGF миқдори тафовути ўсма дифференцировка даражасига боғлиқликда намоён бўлган. Бевосита, зардоб VEGF медианаси қуйидаги беморларда сезиларли паст бўлди: ўртача (560пг/мл;  $p=0,047$ ) ва паст (514пг/мл;  $p=0,004$ )га таққосланганда энг юқори дифференцияланган. Ўсмалар дифференциация даражасига боғлиқликда беморлар қон зардобда VEGF миқдорининг тафовутлари аниқланди. Шундай қилиб, зардобли VEGF медианаси ТС юқори дифференциацияланган беморларда (212пг/мл), ўртача (560пг/мл;  $p=0,047$ ) ва паст дифференцияланган беморларга қараганда (514пг/мл;  $p=0,004$ ) паст бўлган.

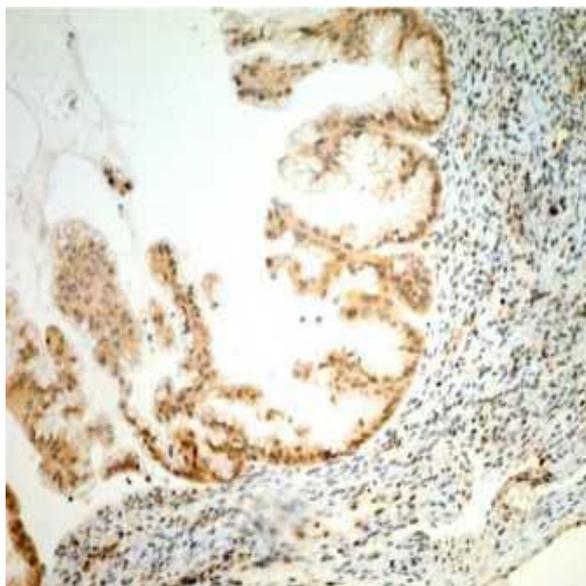
Монофазали таҳлил кўрсатишича, ўсма дифференцировкасини сингари саратоннинг муҳим клиник намоён бўлиши маълум даражада қонда VEGF миқдори билан боғлиқ. VEGF даражасини аниқлаш частотаси зардобда бошланғич ҳолатда сезиларли ошди, ўсма дифференцировкасини 44,6% дан 83,8% гача камайди. Дифференциациянинг паст даражаси ( $p=0,002$ ). Асцит билан ААҚТС га чалинган 64 нафар ва асцитсиз 36 нафар беморда қон зардобидиги VEGF медианаси фарқ қилмади (мос тарзда 495 ва 385пг/мл,  $p=0,13$ ). ААҚТС билан касалланган беморларда асцит ўсма хужайраларининг мавжудлиги, қон зардобда VEGF миқдорининг ўртача даражаси 478пг/мл ташкил қилиб, ўсма хужайралари аниқланмаган беморлардан фарқ қилмади (401пг/мл) ( $p=0,5$ ). Ундан ташқари, жигар паренхимаси (663пг/мл) ва қорин ёғида (785пг/мл) метастазлар мавжуд бўлган ААҚТС га чалинган беморлар қон зардобда VEGF медианасининг йиғиндисини метастазларсиз (485пг/мл) беморларга қараганда юқори эканлигини таъкидлаш жоиз. Турли гистологик тузилмаларга эга 25 нафар беморларнинг бирламчи ўсмаларида VEGF экспрессияси текширилди (1, 2-расм). Ўсма хужайраларининг (бўялаши) турли даражада зичлигида VEGF борлиги тасдиқланди.

Саратон хужайралар цитоплазмасини моноклонал антитана билан кучли бўяш VEGFга қаршили 25 ўсманинг 5 тасида (20%), 11 (44%) таси ўртача бўялиш ва 9 та (36%) тухумдон ўсмаларининг кучсиз бўялиши аниқланди.

ИГХ усул билан бирламчи ўсма тўқимаси ва қон зардобини намуналарида ИФА усулида VEGF даражалари аниқланди. Тўқималарда VEGF экспрессияси ва ИФА усулида аниқланган VEGF зичлиги ўртасидаги боғлиқлик жадвалларда келтирилган. Зардобда VEGF энг юқори концентрацияси ўсма кучли бўялган беморлар гуруҳида аниқланди (медиана 412 пг/мл), аммо барча кузатилган фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас эди ( $p=0,4$ ) (кузатувлар сонининг камлиги ва зардобдаги VEGF юқори ўзгарувчанлиги ушбу кўрсаткичлар ўртасида корреляцияни аниқлашга имкон бермади,  $r=0,6$ ).



**1-расм.** Бемор С. 57 ёшда. Тухумдонлар сероз папилляр аденокарциномаси. 100 марта катталашган микропрепарат. Гематоксилин ва эозинда бўялган (а), VEGF ИГК реакция (б).



**2-расм.** Бемор И. 45 ёшда. Тухумдонлар муциноз цистаденокарциномаси.

Шу билан бирга, биз ИГХ усулида аниқланган экспрессияга нисбатан ИФА усулда аниқланган ўсмадаги VEGF концентрацияси ошганлиги аниқланди ( $p=0,035$ ). Кўрсаткичлар ўртасидаги корреляцион боғлиқлик ўртача даражада эди ( $r_s=0,51$ ;  $p=0,05$ ). ТС билан оғриган беморлар қон зардобидаги VEGF концентрацияси ва ўсма тўқимасида ИГХ усулида аниқланган концентрация ўртасида боғлиқлик аниқланмади ( $p=0,3$ ). Шу билан бирга, ИГХ аниқланган ўсма тўқимасидаги VEGF юқори даражалари ИГХ усулида баҳоланганда VEGF кучли бўйлишига мос келди. Бирок, кўрсаткичлар ўртасидаги корреляцион боғлиқлик кучсиз ва статистик жиҳатдан аҳамиятсиз эди ( $r_s=0,14$ ;  $p=0,6$ ).

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, ААҚТС (асцит билан асоратланган қайталанувчи тухумдон саратони) билан касалланган беморларнинг қон зардобидаги VEGF миқдори, ТС дан даволанган беморларникига нисбатан сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди. Ўсма тўқимасидаги юқори VEGF даражаси ИГХ маркернинг кучли экспрессияси билан статистик жиҳатдан аҳамиятли корреляцияга эгалиги аниқланди. Ўсма тўқимасидаги юқори VEGF даражаси ИГХ маркернинг яққол ифодаланган экспрессияси билан боғлиқ, бироқ бу корреляция статистик жиҳатдан аҳамиятли эмаслиги топилди. ИГХ усулида аниқланган ўсма маркерлари экспрессияси ва иммунофермент усулида аниқланган қон зардобидаги VEGF миқдори ўртасида корреляцион боғлиқлик кузатилмади. Ушбу кўрсаткичлар касаллик кечиши ва даволаш самарадорлигини баҳолашда муҳим диагностик аҳамиятга эга.

Диссертациянинг «Асцит билан асоратланган платинарефрактер тухумдон саратони рецидивини даволаш натижалари» деб номланган

**тўртинчи бобид** метроном кимётерапияни қўллаш билан беморларни даволашни бевосита самарадорлиги келтирилган. Давонинг бевосита самарадорлиги ҳаёт давомийлигини аниқлаш учун прогностик омил ва ҳар қандай кимётерапия режимини баҳолашнинг асосий мезони ҳисобланади. Ушбу тадқиқотга стандарт схема бўйича индукцион кимётерапия олган беморлар киритилди: гемцитабин 1000мг/м<sup>2</sup> 28 кунлик курснинг 1, 8, 15-кунлари + бевацизумаб (прогрессиягача, ҳар 3 ҳафтада 7,5-15мг/кг дозада вена ичига). Иккинчи гуруҳ узлуксиз равишда кунига 50мг циклофосфамид билан метроном терапия олган (n=33); учинчи гуруҳ метроном кимётерапия олган: узлуксиз равишда кунига 50 мг циклофосфамид ва 1-28 кунлари 400 мг пазопаниб (n=41).

### Жадвал 7

#### Таргет терапия самарадорлигини баҳолаш

	Солиштирув гуруҳлар								
	1 гуруҳ, n=42			2 гуруҳ, n=33			3 гуруҳ, n=41		
	abs	M	m	abs	M	m	abs	M	m
Қисман самара	14	33,33	7,27	14	42,42	8,60	18	43,90	7,75
Стабилизация	10	23,81	5,57	10	30,30	8,00	14	35,15*	4,41
Прогрессия	18	42,86	7,64	9	27,27*	7,75	9	21,95*	6,46

Изоҳ: \*- $p \geq 0,05$  қиёсий гуруҳга нисбатан (1 -гуруҳ)

Энг яхши натижалар асосий гуруҳларда кузатилди, қисман самара иккинчи гуруҳда 42,4% ва учинчи гуруҳда 43,9% кузатилди, аммо бу фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас эди ( $p=0,6$ ). Тадқиқотимиз когортасига асцит ва платинарезистентли бўлган беморлар киритилди, улар олдин комбинацияланган ва комплекс терапия олган эдилар.

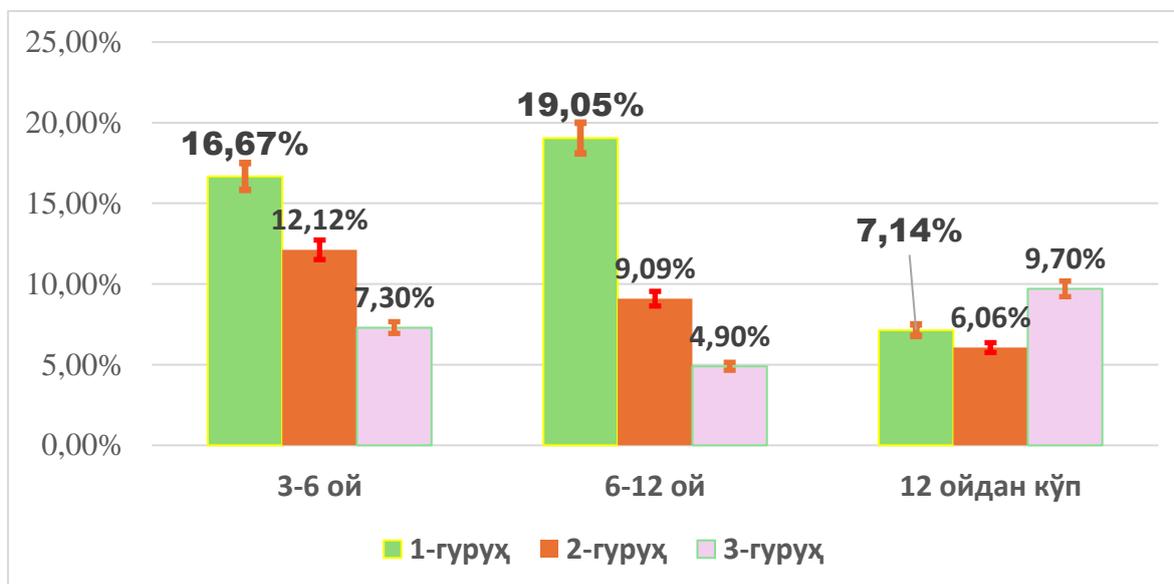
Бевосита самарадорлик касаллик авж олгунгача кунига бир марта пазопаниб 400мг ва циклофосфамид 50мг схемаси бўйича метроном кимётерапия қабул қилган беморлар гуруҳида баҳоланди. Гуруҳга 41 нафар бемор киритилди, кузатув даври 7,3 ойдан 21,6 ойгача давом этди. Кузатув давомийлиги медианаси 14,4 ойни ташкил этди ( $Q_1=14,8$ ;  $Q_3=24,2$ ). Беморлар қўллаб-қувватлаш тартибида метроном кимётерапияни 2,7 ойдан 16,2 ойгача қабул қилган, даволаш ўртача муддати 9,4 ойни ташкил этган.

Даволаш самарадорлиги RECIST 1.1 мезонларига мувофиқ баҳоланди, мақсадли ўчоқлар УТТ ва КТ текшируви метроном кимётерапия буюрилган вақтдан бошлаб ҳар 3 ойда бир марта амалга оширилди.

Натижаларни баҳолаш вақтида ўсма жараёнининг тараққий этиши биринчи гуруҳда 18(42,8%) беморда, иккинчи гуруҳда 9(27,3%), учинчи гуруҳда 9(21,9%) беморда кузатилди. 1-гуруҳда 7(16,7%) нафар беморда касалликнинг авж олиши 3-6 ойларда, 8(19,31%) нафар беморда 6-12 ойларда, 3(7,1%) нафар беморда 12 ойдан кейин бошланди. 2-гуруҳда 4(12,1%) нафар беморда касалликнинг авж олиши 3-6 ойларда, 3(9,1%) нафар беморда 6-12 ойларда, 2(6,1%) нафар беморда 12 ойдан кейин бошланди. 3-гуруҳда 3(7,3%) нафар беморда касалликнинг авж олиши 3-6 ойларда, 2(4,9%) нафар беморда 6-12 ойларда, 4(9,7%) нафар беморда 12 ойдан кейин

бошланди.

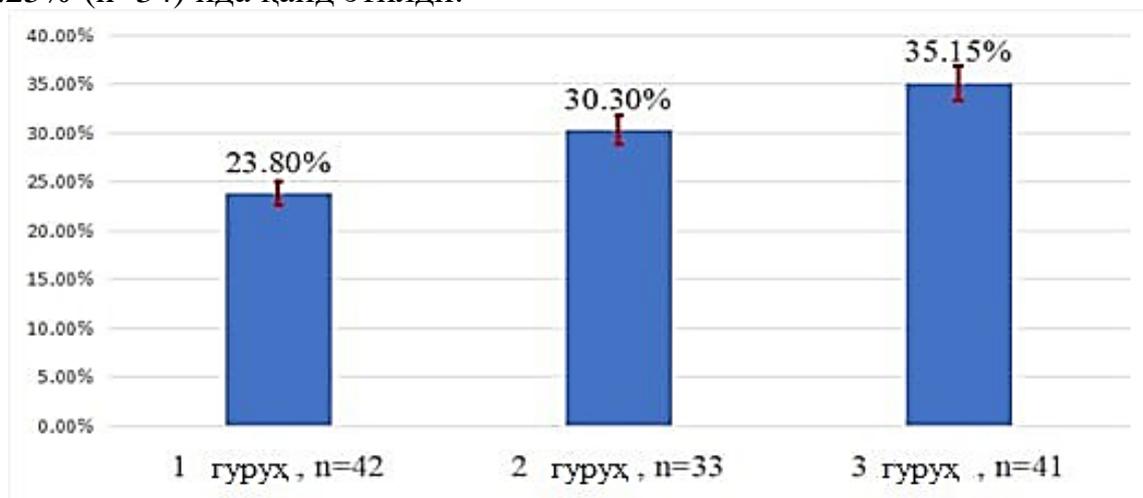
Икки нафар бемор таргет терапия билан 16 ой давомида метроном кимётерапия қабул қилди. Қўллаб-қувватловчи даво олган беморларда прогрессиялашгача вақт маълумотлари 3-расмда келтирилган.



**3-расм. Ўсма жараёнининг прогрессиясигача бўлган вақтни давомийлиги**

Даволаш самарадорлигини таҳлил қилишда қуйидаги услубий хусусиятлар инобатга олинди: дори воситаларининг паст дозада қўлланилиши ва асосан антиангиоген таъсир механизми, ўсма ҳажмининг сезиларли даражада камайиш эҳтимоли минимал бўлиши.

Шундай қилиб, минимал клиник самара сифатида объектив натижага эришиш ва уни сақлаб қолиш ёки ўсма жараёнининг 3 ойдан ортиқ муддатда стабилизацияланиши кўриб чиқилди. Кўпчилик ҳолатларда жараённинг стабиллашуви қайд этилди: биринчи гуруҳда 10 та ( $23,81 \pm 5,57\%$ ) беморда, иккинчи гуруҳда 10 та ( $30,3 \pm 8,0\%$ ,  $p \geq 0,068$ ) ва 14 та ( $35,15 \pm 4,41\%$ ,  $p \geq 0,05$ ) беморда кузатилди. Касалликнинг назорати (стабилизация) беморларнинг  $89,25\%$  ( $n=34$ ) ида қайд этилди.



**Расм 4. Даволаш вақтида асцит ишлаб чиқишини стабилизацияси**

Шундай қилиб, метроном кимётерапия ва таргет давони бевосита самарадорлиги асосий гуруҳга киритилган беморлар ҳаёт давомийлигини аниқловчи асосий омиллардан бири ҳисобланади. Барча тадқиқот гуруҳларига киритилган беморлар 5,4 ойдан 21,1 ойгача кузатилди. Кузатув давомийлиги медианаси 13,2 ойни ташкил қилган.

Ўтказилган даво самарадорлигини баҳолаш асосий параметрлари сифатида тараққий этгунгача бўлган вақт (ТЭВ) ва умумий кузатилаётган омон қолиш (УКО) дан фойдаланилди. ТЭВ барча гуруҳларда иккинчи линия кимётерапияси бошланишидан (гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> 1,8,15-кунлари 28-кунлик курси + бевацизумаб (тараққий этгунгача 3 ҳафтада 1 марта вена ичига 7,5-15 мг/кг дозада)) то КТ ва УТТ маълумотлари бўйича ўсма жараёни тараққий этганлиги тасдиқлангунча баҳоланади. ТЭВ медианаси 3-гуруҳда 12,3 ойни, 2-гуруҳда 9,3 ойни ва 1-гуруҳда 7,6 ойни ташкил қилди (рлог-ранг <0,0001). Шунга қарамай, олинган тафовут (4,7 ой) мавжуд ҳисобланмай, статистик аҳамиятга эга, даво якунида беморлар ҳаёт сифати яхшиланди.

Тадқиқотда яна ҳар учта гуруҳ беморларда ТЭВ давомийлигида ўтказилган ўсмаларга қарши даволаш хусусиятлари ва турли клиник-морфологик омиллар таъсири ҳам ўрганилди. Бунинг учун Кокс пропорционал хавфлари регрессион таҳлили ўтказилди. Кутиладиган прогностик омиллар сифатида беморлар ёш гуруҳлари (60 ёшгача ва ундан катта), ўсма тури (биринчи аниқланган асцит жараён ёки илгариги радикал даводан кейин СТҚС тараққий этиши), дифференцияланган ўсма даражаси, илгариги даво тури (бирламчи ичак ўсмаси олиб ташланганми ёки йўқ), ТКТ 1-линия курсларининг миқдори (6-8 ёки 9-12) кўриб чиқилди.

Умумий омон қолиш кўрсаткичлари таҳлили, метроном кимётерапия қабул қилган гуруҳда УКО 22,7 ойни ташкил қилганини, қиёсий гуруҳда эса шу кўрсаткич 15,0 ойни (рлог-ранг = 0,0005) ташкил қилиб, сезиларли ошди. Ундан ташқари, мазкур таҳлил умумий омон қолишга беморлар ёши таъсири тўғрисида маълумот беради. 60-75 ёшли беморлар гуруҳида бу кўрсаткич ёш беморлар гуруҳига қараганда ишончли паст бўлди.

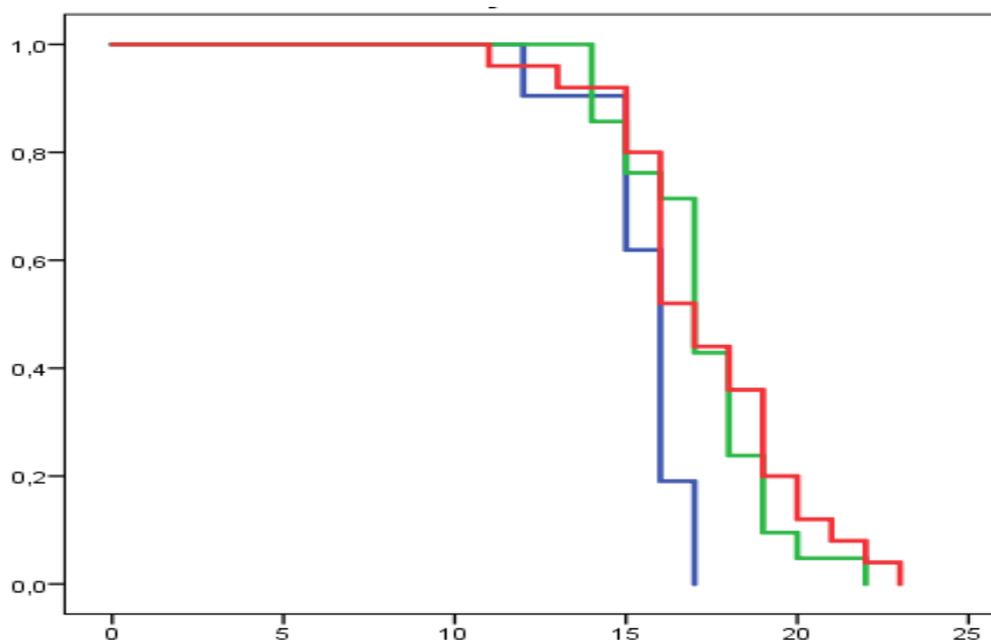
## Жадвал 8

### Регрессион таҳлил: башорат омиллари

Параметр	Коэффициент модели				
	$\beta$	$p_{\text{Вальда}}$	ОР	-95% ИИ	$p_{\text{пропорц.}}$
Метроном гуруҳ	-0,59784	0,0011	0,5302	0,4101	0,431
Ёши: 61-74 ёш	0,2876	0,2012	1,4220	0,8997	0,401
Ўсма тури: тарқалган	0,0701	0,6968	1,0699	0,8154	0,895
Дифференцировкаси: ўрта	0,0901	0,7026	0,8987	0,7457	0,912
Дифференцировкаси: паст	0,6775	0,0413	0,5079	1,0271	0,292
Бирламчи ўчоқ: олинган	0,3172	0,1892	0,7282	0,8553	0,955
ПХТ курисни сони: 9-12	- 0,4966	0,0735	1,6430	0,3534	0,338
Тузатиш коэффициенти	$p_{\text{макс. ҳаққонийлиги}} = 0,001$				

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, касаллик ривожланишидан холи бўлган вақт давомийлигига асосан метроном кимётерапия ўтказилиши ( $p=0,0012$ ) ва ўсманинг дифференциация даражаси таъсир кўрсатган. Паст дифференциацияли беморларда касаллик ривожланишидан холи бўлган вақт юқори ва ўрта даражадагиларга нисбатан статистик жиҳатдан аҳамиятли даражада паст бўлган ( $p=0,0413$ ). Ушбу натижа илмий адабиётлардаги маълумотларга мос келади, чунки паст дифференциацияли ўсма беморларда яшовчанлик кўрсаткичлари паст ва даволанишга нисбатан резистентлик юқори эканлиги маълум.

Кўшимча равишда, ҳар икки гуруҳ беморларида ҳар 6 ойда умумий яшовчанлик баҳоланди. Бир йиллик умумий яшовчанлик асосий гуруҳда 91,3% (95% ИИ [85,0;98,2]), назорат гуруҳида 64,3% (95% ИИ [54,0;76,6]), икки йиллик яшовчанлик эса мос равишда 44,5% (95% ИИ [32,5;61,0]) ва 24,3% (95% ИИ [7,0;31,2]) ни ташкил этди.



**Расм 5. Солиштирма гуруҳларда яшовчанлик таҳлили. Қизил ранг Метроном МХТ+таргет терапия. Яшил ранг метроном МХТ. Кўк ранг стандарт паллиатив даво олганлар**

Ўтказилган даво токсиклиги NCI CTCAE v.5.0 шкаласига мувофиқ баҳоланди. Жами 54 та турли хил токсиклик ҳолатлари қайд этилди, улардан 40 таси 1-даражали, 10 таси 2-даражали ва 4 та ҳолат 3-даражали токсиклик эди.

Метроном кимётерапия ножўя таъсирларини таҳлил қилиш маълумотлари 9-жадвалда келтирилган. Бунда кўп қисмини (39,4%) гематологик токсиклик ҳолатлари ташкил этди. 4 та беморда 1-2-даражали анемия кузатилди, улар темир препаратлари тайинланиши билан баргараф этилди ва кўшимча чоралар талаб қилмади.

## Метроном кимёвий даволашнинг токсиклиги

Токсиклик тури	Токсик асоратларни учраш даражаси					
	1 даража		2 даража		3 даража	
	abs	M±m, %	abs	M±m, %	abs	M±m, %
Гематологик токсиклик	16	36,36±7,25	6	42,86±13,23	4	50±17,68
Босим ошиш токсиклиги	8	18,18±5,81	1	7,14±6,88	1	12,5±11,69
Жигар токсиклиги	15	34,09±7,15	4	28,57±12,07	1	12,5±11,69
Тери токсиклиги	5	11,36±4,78	3	21,43±10,97	2	25±15,31
Р	$\chi^2=7,818;$ p=0,050		$\chi^2=3,714;$ p=0,294		$\chi^2=3,000;$ p=0,392	
Р	Пирсон $\chi^2=3,622;$ p=0,728					

Нейтропениялар (10 бемор) ва тромбоцитопениялар (9 бемор) орасида 2-даражали токсикликнинг 6 та ва 3-даражали токсикликнинг 4 та ҳолати қайд этилди. Бу беморларда токсик кўринишлар бартараф этилгунча ёки 1-даражагача камайгунча даволашни вақтинча тўхтатиш талаб этилди, кейинчалик пазопаниб дозаси 200мг гача камайтирилган ҳолда препаратларни қабул қилиш қайта бошланди. Бирорта беморда даволашни тўлиқ тўхтатиш талаб этилмади.

Тадқиқот давомида I даражали токсик асорат кўнгил айниши ва диарея ҳолатлари кузатилди, аммо улар даво режимини ўзгартиришни талаб қилмади. Билирубин ва трансаминазалар даражаси I-II даражагача кўтарилган 17 нафар беморга гепатотроп дори воситалари тайинланди, бироқ цитостатиклар дозаси камайтирилмади.

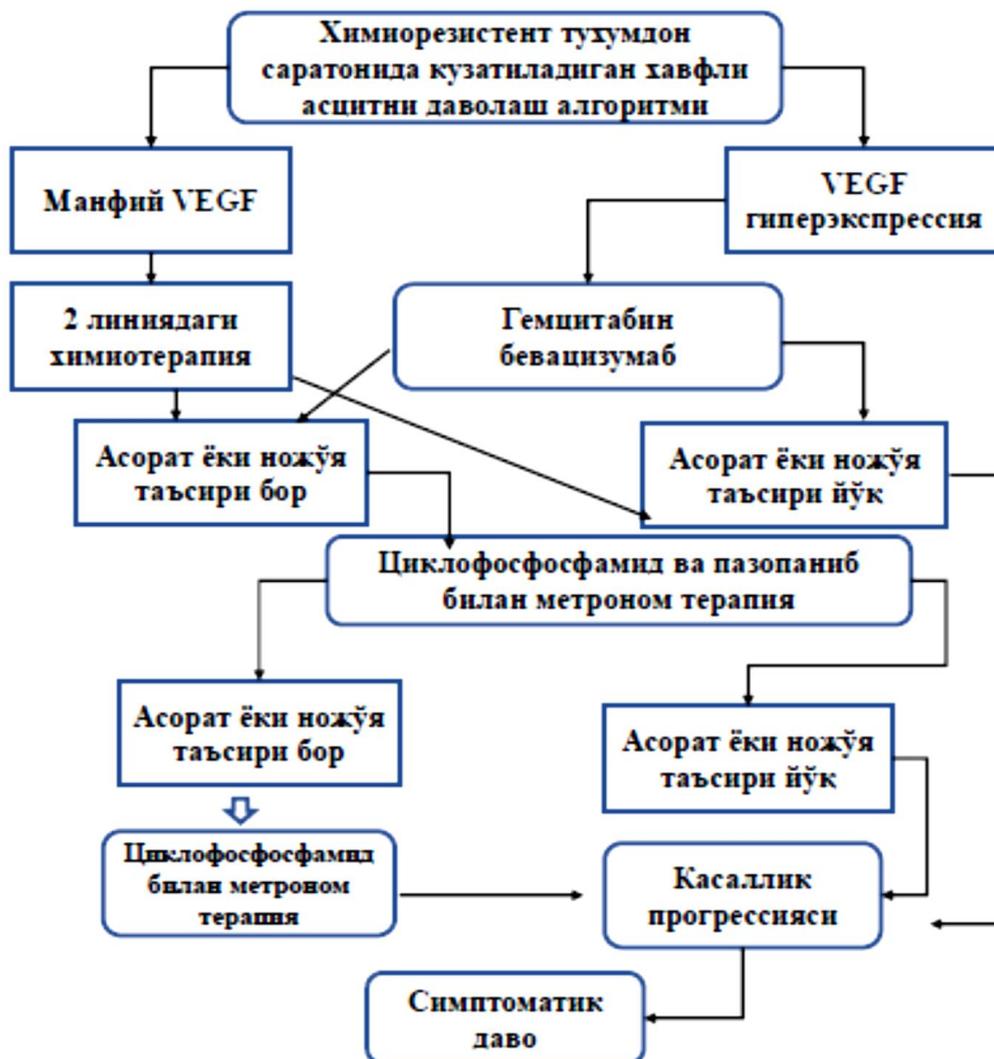
Кафт-товон синдроми аниқланган 10 нафар бемор орасида II даражали 3 та ва III даражали 2 та токсиклик ҳолати қайд этилди. Бу ҳолатлар давони вақтинча тўхтатишни тақозо этди. Беморларга намловчи ва антибактериал воситалар, мочевина ва кортикостероидлар сақловчи малҳамлар, оғрик қолдирувчи ва антигистамин препаратлар буюрилди. Ножўя таъсирлар бартараф этилгач ёки асорат I даражагача пасайгач, даволаш жараёни қайта тикланди.

Бошқа турдаги токсиклик белгилари (умумий ҳолсизлик, бош айланиши, парестезиялар, стоматит, буйрак функциясининг бузилиши) ягона ҳолатларда учради, клиник аҳамиятларга эга бўлмади ва белгиланган даволаш режимини ўзгартиришни талаб қилмади.

IV даражали токсиклик ҳолатлари бирорта беморда кузатилмади, ушбу тадқиқот давомида кучли ифодаланган ножўя таъсирлар туфайли давони тўлиқ тўхтатиш зарурати юзага келмаган. Шундай қилиб, ишлаб чиқилган усул қониқарли даражада қабул қилиниши ва мақбул токсиклик профилига эга эканлигини таъкидлаш мумкин.

Илмий изланишлар натижасида кимёрезистентли тухумдон саратонининг қайтланиши натижасида кузатиладиган хавфли асцитда

паллиатив даволаш алгоритми яратилди.



**Расм 6. Тухумдон саратонининг платинарезистент рецидивда хавфли асцитни даволаш алгоритми**

Тухумдон саратонининг платинарезистент рецидивда хавфли асцитни даволаш алгоритмининг батафсил тавсифи:

1. Бошланғич нукта - асцит билан платинарезистент тухумдон саратони рецидивининг тасдиқланган ташхиси

2. Биринчи босқич - VEGF ҳолатини аниқлаш:

А) Манфий VEGF бўлганда: 2-чи линия кимёвий терапия тайинланади, агар самарали бўлса – даволаш ўсма прогрессиёсигача давом эттирилади; агар даво вақтида ножўя таъсир еки самарасиз бўлса метроном режимида циклофосфамид+пазопаниб шаклидаги паллиатив даво ўтказилади.

Б) VEGF гиперэкспрессияси бўлганда: Гемцитабин + бевацизумаб комбинацияси тайинланади, агар самарали бўлса – даволаш ўсма прогрессиёсигача давом эттирилади; агар даво вақтида ножўя таъсир еки самарасиз бўлса метроном режимида циклофосфамид шаклидаги паллиатив даво ўтказилади.

3. VEGF гиперэкспрессиясида кейинги ҳаракатлар: Яхши кўтара олганда: Самара бўлса терапияни давом эттирилади; прогрессия бўлганда - кейинги линияга ўтилади

4. Якуний босқич: Барча терапия линияларидан самара бўлмаганда - симптоматик даволашга ўтилади. Самара сақланганда - танланган схемани прогрессиягача давом эттирилади.

5. Барча босқичларда мониторинг: Мунтазам самарадорликни баҳолаш; Ножўя таъсирларни назорат қилиш; Беморнинг ҳаёт сифатини баҳолаш

6. Махсус кўрсатмалар: Асцитни мунтазам назорат қилиш зарурати; Ножўя таъсирларни ўз вақтида аниқлаш ва даво схемасини коррекция қилиш; Дори воситалари дозаларига индивидуал ёндашув

Ушбу алгоритм ўсманинг хусусиятлари ва терапиянинг индивидуал кўтара олишини ҳисобга олган ҳолда даволашга шахсий ёндашувни таъминлайди.

## ХУЛОСАЛАР

**«Кимёрезистентли тухумдон саратонининг қайтланиши натижасида кузатиладиган хавфли асцитда паллиатив давони такомиллаштириш»** мавзусида ўтказилган диссертацион тадқиқот натижасида қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. VEGF экспрессияси даражаси ва ўсманинг клиник-морфологик хусусиятлари ўртасида статистик аҳамиятли корреляция аниқланди ( $p < 0.05$ ). VEGF нинг қон зардобидаги концентрацияси ва янги ҳосиланинг гистологик тури ўртасида ўзаро боғлиқлик ўрнатилди ( $p < 0.01$ ). VEGF нинг юқори экспрессияси касалликнинг агрессив кечиши ёмон башорат омили билан боғлиқ ( хавф нисбати (ХН) = 1.78, 95% ишонч интервали (ИИ) 1.32-2.41,  $p < 0.001$ ).

2. Циклофосфамид (50мг/кун) ва пазопаниб (400мг/кун) воситаларини паст дозада қўллаш комбинацияли метроном кимётерапия усули кимёрезистент (платинарезистент) рецидивли тухумдон саратони билан оғриган беморларда клиник самарадорликни намойиш этди. Касаллик ривожланишигача бўлган вақт медианаси 9,1 ой (95% ИИ: 7.8-10.4), умумий яшовчанлик медианаси эса 22,7 ой (95% ИИ: 19.5-25.9) ни ташкил этган. Беморларнинг 37,2%да давога объектив жавоб кузатилган.

3. Усул хавфсизлиги ўртача токсиклик билан тавсифланади. Энг кўп учрайдиган ножўя таъсирлар гематологик токсиклик (42,7%), гепатотоксиклик (31,5%), артериал гипертензия (28,9%) ва чарчоқ (25,6%) эди. Аксарият ножўя таъсирлар 1-2 даражали бўлиб, давони тўхтатиш зарурати бўлмаган ҳолда тuzатилган. 3-4 даражали ножўя таъсирлар частотаси 15% дан ошмаган.

4. Кўп омилли статистик таҳлил натижалари ўсманда VEGF кўрсаткичи ва даволаш самарадорлиги ўртасида тесқари боғлиқлик мавжудлиги аниқланди ( $r = -0,62$ ,  $p < 0,001$ ). Усманда VEGF экспрессияси гистологик дифференциация даражаси ва касаллик ривожланиш вақти

ўртасида муҳим боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди ( $p = 0,005$ ). Бу эса VEGF даражаси юқори бўлганда даволаш самарадорлиги пасайишини кўрсатади ва ушбу хусусиятлар башорат омили сифатида муҳим аҳамиятга эга эканлигини тасдиқлайди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019. Tib.77.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО–ПРАКТИЧЕСКОМ  
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ**

---

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**АБДУРАХМОНОВ ЖУРАБЕК АМРИЛЛОЕВИЧ**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПАЛЛИАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ  
ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОГО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО АСЦИТА ПРИ  
РЕЦИДИВЕ РАКА ЯИЧНИКА**

**14.00.14 – «Онкология»**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2025**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2022.3. PhD/Tib3037**

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета ([www.cancercenter.uz](http://www.cancercenter.uz)) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

<b>Научный руководитель:</b>	<b>Рахимов Нодир Махамматкулович</b> доктор медицинских наук, доцент
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Камышов Сергей Викторович</b> доктор медицинских наук <b>Атаханова Нигора Эргашевна</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Бухарский государственный медицинский институт</b>

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного Совета DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии по присуждению ученых степеней (Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Фароби, 383. Тел/факс: (+99871) 246-05-13; e-mail: [info@cancercenter.uz](mailto:info@cancercenter.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (зарегистрирован за №\_\_\_). Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Фароби, 383. Тел/факс: (+99871) 246-05-13.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года.  
(реестр протокола рассылки №\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2025 года).

**М.Н.Тилляшайхов**

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**А.А.Адилходжаев**

Учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

**М.Х.Ходжибеков**

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней  
доктор медицинских наук, профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** На сегодняшний день, злокачественный асцит представляет собой частое осложнение у пациентов с рецидивирующим раком яичников, устойчивым к химиотерапии, на глобальном уровне. Это состояние значительно снижает качество жизни больных и осложняет проведение паллиативной помощи. В представленном обзоре анализируются современные научные данные по методам управления злокачественным асцитом в мировой медицинской практике «... моноклональное антитело бевацизумаб, нацеленное против сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), продемонстрировало обнадеживающие результаты в контроле этого осложнения...»<sup>1</sup>. Согласно проведенным исследованиям, ингибирование VEGF способствует уменьшению накопления асцитической жидкости и облегчению симптомов у пациентов. Кроме того, ингибиторы PARP показали потенциал в замедлении прогрессирования рака яичников с мутацией гена BRCA, однако их роль в лечении асцита требует дальнейшего изучения. Химиорезистентный рак яичников создает серьезные препятствия в управлении злокачественным асцитом, и развитие эффективных терапевтических подходов в этой области остается важной задачей современной медицины.

Злокачественный асцит во всем мире представляет собой одну из самых тяжелых осложнений заболевания, особенно при рецидивирующем платинорезистентном раке яичников. Для повышения качества жизни пациентов проводятся обширные научные исследования. В данной сфере особое значение имеет разработка методики поддерживающей метронормальной химиотерапии для больных с малигненным асцитом, обусловленным рецидивом платинорезистентного рака яичников. Важными направлениями работы являются оценка токсичности и переносимости этого терапевтического подхода, а также проведение исследований по измерению уровня экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) с использованием иммуногистохимических методов при различных морфологических типах рака яичников у данных пациентов.

В нашей стране проводится активное реформирование системы здравоохранения с целью достижения соответствия международным стандартам. Особый акцент сделан на внедрение мероприятий, способствующих своевременной диагностике и эффективному лечению онкологических заболеваний. В рамках семи приоритетных направлений, обозначенных в Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы, установлены задачи по повышению качества медицинского обслуживания населения. В частности, планируется «...улучшение качества предоставления квалифицированных услуг населению в системе первичной медико-санитарной помощи...»<sup>1</sup>. С учётом поставленных целей, возникает

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики от 28 января 2022 года йил за №60 «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараккиёт стратегияси тўғрисида».

необходимость в проведении исследований, направленных на совершенствование методов раннего выявления злокачественного асцита обусловленный рецидивом рака яичника.

Данное диссертационное исследование вносит определённый вклад в реализацию задач, установленных Указом Президента Республики Узбекистан № ПФ–60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы», Указом № ПФ–5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», а также Постановлениями Кабинета Министров № ПК–3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017–2021 годах» и № ПК–2866 от 4 апреля 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию оказания онкологической помощи населению в Республике Узбекистан в 2017–2021 годах», и другими соответствующими нормативно-правовыми актами.

**Связь работы с государственными программами или планами научно-исследовательских работ.** Диссертационное исследование выполнялся в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** По данным Международной сети по вопросам рака, бесплодия и беременности (de Naan J, 2018), наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью у женщин является рак молочной железы, на долю которого приходится 39% случаев. За ним следуют рак шейки матки (13%), лимфомы (10%), рак яичников (7%) и лейкемия (6%).

Рак яичников занимает седьмое место по распространенности среди онкологических заболеваний и является восьмой по значимости причиной смертности женщин от рака в мировом масштабе. По оценкам на 2022 год, ежегодно фиксируется около 205 000 новых случаев данного заболевания, что приводит к приблизительно 125 000 летальных исходов ежегодно. Прогнозы свидетельствуют о том, что к 2035 году эти показатели могут увеличиться на 67%, достигнув 250 000 случаев среди женского населения. Существует тенденция к росту заболеваемости раком яичников: если в 2015 году уровень составлял 4,7 на 100 000 человек, то к 2021 году он увеличился до 5,7. При этом доля рака яичников среди всех злокачественных новообразований снизилась с 10,4% в 2015 году до 9,4% в 2021 году. Несмотря на достижение полного клинического ответа после проведения терапии первой линии, включающей циторедуктивное хирургическое вмешательство для уменьшения объёма опухоли и определения стадии заболевания, а также последующей адъювантной химиотерапии на основе препаратов платины, рак яичников характеризуется высокой частотой рецидивов. Рецидив болезни отмечается у 25% пациенток на ранних стадиях и у 80% — на поздних стадиях заболевания.

Для эффективного лечения асцита, обусловленного раком яичников,

требуется глубокое понимание патогенеза этого состояния. Предлагаемое диссертационное исследование направлено на выявление и анализ факторов, прогнозирующих развитие асцита, который способствует рецидиву данного вида рака, с акцентом на паллиативную помощь при этой патологии. В мировой медицинской практике существует нехватка инновационных паллиативных методов, ориентированных на снижение образования асцитической жидкости, облегчение клинических симптомов и предотвращение повторных случаев заболевания. Необходимо углубленное изучение таких подходов, как интраперитонеальная химиотерапия, антиангиогенная терапия и генетические методы лечения. Решение проблемы злокачественного асцита требует междисциплинарного сотрудничества специалистов в областях онкологии, иммунологии, молекулярной биологии и фармакологии. В этом контексте актуально применение таргетных препаратов, иммунотерапии, а также использование современных методов молекулярной диагностики и мониторинга состояния пациента (PleurX, 2021; Rosenberg et al., 2010; Armstrong et al., 2018; Ledermann et al., 2014; Lheureux et al., 2019).

В Узбекистане проведены исследования по эффективной диагностике и лечению рака различных органов и систем, включая онкогинокологические патологии. В частности, изучены методы профилактики осложнений при прогрессирующем раке молочной железы и его инструментальная диагностика (Н.Н. Захирова, 2018), а также доказана роль апоптоза в эффективности диагностики и лечения рака шейки матки (Д.Ю. Юлдашева, 2018). Однако паллиативная терапия при злокачественном асците, наблюдаемом вследствие рецидива химиорезистентного рака яичников, остаётся неусовершенствованной. Из приведённого анализа следует, что не разработаны методы применения метрорной химиотерапии у пациентов с злокачественным асцитом, вызванным платинорезистентным рецидивом рака яичников, и не проведена оценка её токсичности и переносимости. Необходимо создать алгоритм оценки уровня экспрессии VEGF в различных морфологических вариантах рака яичников с использованием иммуногистохимических методов у пациентов с злокачественным асцитом, обусловленным платинорезистентным рецидивом, и определить оптимальную тактику лечения.

**Соответствие темы диссертации плану научно-исследовательских работ высшего учебного заведения, в котором проводилось исследование.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской деятельности Самаркандского государственного медицинского университета в рамках научного проекта №012000262 «Разработка современных методов улучшения здоровья населения, диагностики, лечения и профилактики заболеваний» на 2018–2022 годы.

**Цель исследования:** Совершенствование методов лечения злокачественного асцита при рецидивирующем раке яичников на основе

результатов иммуногистохимического анализа

**Задачи исследования:**

провести сравнительный анализ сывороточных уровней VEGF, определенных методом иммуноферментного анализа, и тканевой экспрессии VEGF, выявленной иммуногистохимическим методом, при различных гистологических подтипах овариальной карциномы.

усовершенствовать модифицированный протокол метрономной химиотерапии для пациентов с асцитом на фоне платинорезистентного рецидивирующего рака яичников, учитывая молекулярно-биологический профиль рецидивной опухоли и клинико-патологические характеристики заболевания.

осуществить комплексную оценку профиля безопасности и толерантности модифицированного режима метрономной химиотерапии, включая анализ частоты, степени тяжести и спектра побочных явлений, а также их влияния на качества жизни пациентов.

провести комплексный многофакторный анализ краткосрочных и долгосрочных результатов применения модифицированного протокола метрономной химиотерапии в когорте пациентов с асцитом, вызванным платинорезистентным рецидивирующим раком яичников.

**Объектом исследования:** Исследование проводилось на когорте из 116 пациенток с гистологически подтвержденным диагнозом рака яичников, осложненного асцитом (РРЯОА), проходивших лечение в РСНПМЦОИР и его Самаркандском филиале в период с 2017 по 2023 год. Участницы были стратифицированы на три группы с применением условной рандомизации: 1-группа (n=42), пациентки, получавшие стандартную паллиативную терапию, включающую гемцитабин в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15 дни цикла, в сочетании с бевацизумабом в дозировке 7,5-15 мг/кг каждые 3 недели; 2-группа (n=33), пациентки, подвергавшиеся метрономной химиотерапии с ежедневным пероральным приемом циклофосфамида в дозе 50 мг/сут без перерывов; 3-группа (n=41), пациентки, получавшие комбинированную метрономную химиотерапию, состоящую из ежедневного перорального приема циклофосфамида в дозе 50 мг/сут без перерывов и пазопаниба в дозе 400 мг в дни 1-28 цикла. Данная стратификация позволила провести сравнительный анализ эффективности различных терапевтических подходов в лечении РРЯОА.

**Предмет исследования:** гистологический материал для определения уровня злокачественности (анаплазии) (на основе ретроспективных данных), а также венозная кровь полученных от больных раком яичника для определения иммуноферментным методом исследования в крови истории болезни, амбулаторные карты, данные канцер регистра.

**Методы исследования:**

Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использованы следующие методы: рентгенологические, ультразвуковые, морфологические, иммунологические и статистические методы.

### **Научная новизна исследования:**

доказано, что сывороточная концентрация VEGF при рецидивах рака яичника со злокачественным асцитом и низкой степенью дифференцировки опухоли, и билатеральным поражением яичников, определяет неблагоприятный прогноз заболевания.

установлена корреляция между уровнем VEGF в сыворотке крови и стадией заболевания, гистологическим типом и степенью дифференцировки опухоли, а также возрастом пациентов и гистологическими характеристиками новообразования при рецидивирующем раке яичников с асцитом;

доказана эффективность применения низкодозной комбинированной метрoномной химио- и таргетной терапии при рецидивирующем раке яичников с асцитом за счет достижения необходимого антиангиогенного эффекта.

доказана значимость определения локального (внутриопухолевого) и системного (циркулирующего) уровня VEGF для оценки ангиогенного потенциала опухоли при рецидивирующем раке яичников с асцитом, что имеет важное значение для клинического течения и прогнозирования заболевания.

### **Практическая значимость исследования.**

Доказано, что уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в сыворотке крови может служить дополнительным биомаркером у пациентов с рецидивирующим раком яичников, резистентным к препаратам платины и сопровождаемым асцитом.

Установлена гиперэкспрессия VEGF в этой группе пациентов подтверждает потенциальную эффективность метрoномической терапии, направленной на ингибирование неоангиогенеза и снижение инвазивной активности злокачественных клеток.

Оптимизирована лечебная стратегия рецидивного платинорезистентного рака яичника на основе усовершенствования комплексной оценки концентрации VEGF в сыворотке крови и опухолевой ткани с интеграцией клинико-морфологических характеристик заболевания

Для пациентов, не отвечающих на стандартные методы терапии разработана альтернативная лечебная стратегия, основанная на метрoномическом применении циклофосфамида и пазопаниба при платинорезистентном рецидивирующем раке яичников с асцитом.

Полученные данные способствовали совершенствованию тактики лечения, повышению общей выживаемости пациентов и улучшению качества их жизни.

**Степень обоснованности научных положений.** Достоверность результатов исследования обосновывается применением современных методов и подходов, соответствием теоретических данных полученным результатам, методологической точностью исследования, достаточным количеством клинического материала, обработке всех данных с

использованием современной компьютерной технологии, а также на сравнении полученных результатов с международными и отечественными исследованиями, подтверждении выводов и полученных результатов компетентными органами.

**Достоверность результатов исследования:** обеспечена применением соответствующих теоретических основ и методологических подходов, точностью проведённых обследований, достаточным числом участвующих пациентов, а также использованием современных взаимодополняющих клинических, биохимических, инструментальных, иммуногистохимических и статистических методов. Кроме того, усовершенствование паллиативной терапии при злокачественном асците, связанном с рецидивом химиорезистентного рака яичников, было проанализировано в сравнении с международным и национальным опытом, а полученные результаты подтверждены соответствующими уполномоченными органами.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная ценность проведенного исследования определяется существенным вкладом в развитие методологических основ онкогинекологии, в частности, в области терапии рецидивирующих форм овариальной карциномы с асцитическим синдромом. Фундаментальное значение имеет обоснование эффективности метрономного подхода при курации пациентов с платинорезистентными формами рецидивирующего овариального рака, сопровождающегося асцитом. Полученные результаты способствуют оптимизации стратегий профилактики рецидивов в стратифицированных группах больных и совершенствованию терапевтических протоколов.

Практическая значимость выполненного исследования заключается в имплементации инновационного метрономного терапевтического подхода в клиническую практику. Модифицированные алгоритмы диагностического поиска и лечебной тактики демонстрируют повышение результативности терапевтических мероприятий и снижение частоты рецидивирования патологического процесса. Разработанные методические рекомендации позволяют оптимизировать маршрутизацию пациентов и повысить качество оказания специализированной медицинской помощи.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов, установивших достоверную корреляцию между наличием асцита и повышенным уровнем VEGF в сыворотке крови при рецидивирующей карциноме яичников:

внедрена в практику **первая научная новизна:** доказано, что сывороточная концентрация VEGF при рецидивах рака яичника со злокачественным асцитом и низкой степенью дифференцировки опухоли определяет неблагоприятный прогноз заболевания, приказом №59 от 19.09.2023 Самаркандского государственного медицинского университета, а также приказом №155-Т от 09.10.2023 года Кашкадарьинского филиалов Республиканского специализированного научно-практического

медицинского центра онкологии и радиологии и приказом №52 от 29.08.2023 года Джизакского филиалом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии. *Социальная эффективность научной новизны заключается:* имплементация метрономного терапевтического подхода у контингента с платинорефрактерными рецидивами овариального рака, сопровождающимся асцитом, продемонстрировала значительный социальный эффект. Данная методика способствовала оптимизации показателей выживаемости и повышению качества жизни пациенток благодаря редукции частоты осложнений основного заболевания. *Экономическая эффективность научной новизны* подтверждается анализом затрат: при стоимости суточного пребывания в профильном стационаре 187 885 сум (включая лечебно-диагностические мероприятия) и средней продолжительности терапии 11 дней. *Вывод:* внедрение метрономного протокола обеспечило сокращение финансовых расходов на 27,2% в масштабах республики за годовой период наблюдения.

внедрена в практику **вторая научная новизна:** установлена корреляция между уровнем VEGF в сыворотке крови и стадией заболевания, гистологическим типом и степенью дифференцировки опухоли, а также возрастом пациентов и гистологическими характеристиками новообразования при рецидивирующем раке яичников с асцитом, приказом №59 от 19.09.2023 Самаркандского государственного медицинского университета, а также приказом №155-Т от 09.10.2023 года Кашкадарьинского филиалов Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и приказом №52 от 29.08.2023 года Джизакского филиалом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии. *Социальная эффективность научной новизны:* разработанная схема метрономной химиотерапии для пациенток с платинорезистентными рецидивами рака яичника осложненный злокачественным раком продемонстрировала существенное улучшение показателей выживаемости и качества жизни посредством эффективного контроля осложнений онкологического процесса. *Экономическая эффективность научной новизны:* Экономический анализ подтвердил целесообразность внедрения предложенного терапевтического подхода. Сокращение продолжительности стационарного лечения на 7 дней позволило снизить затраты в расчете на одного пациента с 2 066 735 до 939 425 сум. *Вывод:* применение метода лечения метрономной химиотерапии у пациентов с рецидивирующим раком яичников и асцитом привело к улучшению образа жизни и увеличению продолжительности жизни этих больных за счет снижения частоты осложнений заболевания. В масштабе республики данная оптимизация обеспечила экономию бюджетных ресурсов на 27,2% в годовом исчислении.

внедрена в практику **третья научная новизна:** доказана эффективность применения низкодозной комбинированной метрономной

химио- и таргетной терапии при рецидивирующем раке яичников с асцитом за счет достижения необходимого антиангиогенного эффекта, приказом №59 от 19.09.2023 Самаркандского государственного медицинского университета, а также приказом №155-Т от 09.10.2023 года Кашкадарьинского филиалов Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и приказом №52 от 29.08.2023 года Джизакского филиалом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии. *Социальная эффективность научной новизны:* социальная значимость исследования подтверждается улучшением качества жизни и увеличением продолжительности жизни пациенток с платинорезистентным рецидивирующим раком яичников и асцитом благодаря снижению осложнений заболевания при применении метрономной терапии. *Экономическая эффективность научной новизны:* экономическая эффективность выражается в годовой экономии 46 971 250 сум при лечении более 50 пациенток с асцитной формой рака яичников в условиях специализированного стационара. *Вывод:* комбинирование пазопаниба и перорального циклофосфамида зарекомендовала себя как клинически значимая и хорошо переносимая схема у пациенток с платинорезистентным раком яичников, что позволяет рассматривать данный метод как альтернативный вариант лечения для пациенток, ранее получавших интенсивную терапию.

внедрена в практику *четвертая научная новизна:* доказана значимость определения локального (внутриопухолевого) и системного (циркулирующего) уровней VEGF для оценки ангиогенного потенциала опухоли при рецидивирующем раке яичников с асцитом, что имеет важное значение для клинического течения и прогнозирования заболевания, приказом №59 от 19.09.2023 Самаркандского государственного медицинского университета, а также приказом №155-Т от 09.10.2023 года Кашкадарьинского филиалов Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и приказом №52 от 29.08.2023 года Джизакского филиалом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии. *Социальная эффективность научной новизны:* применение метрономной терапии у пациенток с платинорезистентным рецидивирующим раком яичников и асцитом привело к снижению осложнений заболевания, улучшению качества жизни и увеличению продолжительности жизни. *Экономическая эффективность научной новизны:* экономическая эффективность метрономной терапии позволила сократить затраты на республиканском уровне на 27,2% в течение 12 месяцев. При лечении химиорезистентного рака яичников с асцитом годовая экономия составила более 46 миллионов сумов. *Вывод:* комбинирование пазопаниба с пероральным циклофосфамидом улучшила показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости при сохранении приемлемого профиля токсичности. Отмечено среднее улучшение

показателей качества жизни по шкале симптомов между двумя группами. Перспективным направлением будущих исследований является изучение возможности комбинации ингибиторов контрольных точек с препаратами метронормной химиотерапии.

Представлено в Министерство здравоохранения письмо Самаркандского государственного медицинского университета № 9343 от 14 сентября 2024 года по внедрению в другие учреждения здравоохранения вышеизложенных четырех научных инноваций, полученных в диссертационном исследовании Ж.А. Абдурахмонова в диссертационной работе на тему «Совершенствование паллиативного лечения химиорезистентного злокачественного асцита при рецидиве рака яичника»

**Апробация результатов исследования.** Результаты работы обсуждены на 4 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 2 республиканских.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано всего 14 научных работ, из них 8 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 6 статей в республиканских и 2 статьи в зарубежных журналах. Издана одна методическая рекомендация

**Структура и объем диссертации.** Данная диссертационная работа, изложенная на 120 страницах компьютерного набора, состоит из введения, 4-х глав заключения, выводов, практических рекомендаций.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная значимость полученных данных, а также результаты внедрения в практику результатов.

**В первой главе диссертации «Современная интерпретация тактики паллиативного лечения злокачественного асцита, наблюдаемого при рецидиве химиорезистентного рака яичников»** представляется обзор литературы, отражающий современные взгляды на проблемы диагностики и лечения асцита при раке яичников.

В данной главе проведен всесторонний анализ актуальных научных исследований и клинических рекомендаций, касающихся патогенеза, диагностики и терапевтических подходов к злокачественному асциту, связанному с химиорезистентным раком яичников. Особое внимание уделено современным методам визуализации и лабораторной диагностики, позволяющим выявлять накопление асцитической жидкости на ранних

стадиях и определять ее характеристики. Детально рассмотрены существующие стратегии паллиативного лечения, включающие фармакологические и хирургические методы, направленные на уменьшение объема асцита и улучшение качества жизни пациентов. Критически проанализирована эффективность различных подходов, таких как парацентез, внутривнутрибрюшинная химиотерапия, применение диуретиков и таргетных препаратов. Значительное место в обзоре отведено инновационным методам лечения, находящимся на стадии клинических исследований, включая иммунотерапевтические подходы и генную терапию. Обсуждены потенциальные преимущества и ограничения данных методов в контексте паллиативной помощи пациентам с химиорезистентным раком яичников. Обобщены имеющиеся данные и сформулированы ключевые проблемы, требующие дальнейшего изучения, что создает теоретическую основу для последующих разделов диссертационного исследования.

Вторая глава диссертации посвящена теме **«Клинико-методологические аспекты исследования. материалы и методы материалы и методы»**, где изложены материалы и методы исследования, применяемые в работе. Исследования проводились в Самаркандском филиале РСНПМЦОиР. В исследование были включены 116 пациенток с верифицированным диагнозом рака яичников, осложненного асцитом (РОСА), проходивших лечение в РСНПМЦОиР и его Самаркандском филиале в период с 2017 по 2023 год.

Больные, поступившие в стационар с выявленным РОСА, обследовались согласно стандартному протоколу, разработанному РСНПМЦОиР, который включал общий анализ крови, биохимические параметры, уровни СА 125, АФП и ХГЧ, а также клиническую картину. Всем пациенткам проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, рентгенография органов грудной клетки и электрокардиография.

1 группа, n=42  
стандартная  
паллиативная терапия  
(контрольная группа):  
гемцитабин 1000  
мг/м<sup>2</sup> - 1,8,15 дни и  
бевацизумаб в дозе  
7,5-15мг/кг 1 раз в 3  
недели

2 группа, n=33  
метрономная  
химиотерапия:  
циклофосфамид 50  
мг/сут., ежедневно  
без перерыва (per os)

3 группа, n=41  
метрономная  
химиотерапия:  
циклофосфамид 50  
мг/сут. ежедневно  
без перерыва (per  
os) и пазопаниб  
400 мг 1-28 дни

Клинические, рентгенологические и серологические ответы оценивались каждые 12 недель. Доза снижалась при осложнениях 3 или 4 степени.

Первое снижение включало уменьшение дозы пазопаниба на 200 мг с приемом два раза в день, второе снижение - уменьшение дозы пазопаниба на 200 мг с приемом один раз в день. Побочные эффекты, требовавшие снижения дозы: диарея, ладонно-подошвенный синдром, усталость, мукозит и повышение трансаминаз.

Следует отметить, что данный режим не одобрен для лечения овариальной карциномы, и его использование у исследуемых пациентов носило характер off-label применения. Off-label применение лекарственных средств – это использование препарата по показаниям, режимам дозирования и способам введения, отличным от официально утверждённых. Off-label терапия часто применяется в случаях, когда нет одобренных методов лечения определённого заболевания или состояния, либо когда существующие методы не дают ожидаемого результата

Резистентность определялась по следующим критериям: прогрессирование заболевания при первичном и вторичном лечении платиной; платинорезистентность определялась при рецидиве или прогрессировании заболевания (метастазы и/или рецидив) в течение 6 месяцев после завершения последней терапии на основе цисплатина или карбоплатина с бевацизумабом или без него.

Средний возраст пациентов составил  $54,3 \pm 3,9$  лет, при этом наибольшую долю (56,3%) составили пациенты старше 51 года. Пациенты моложе 50 лет составили 43,1%, старше 71 года - 0,86% (табл. 1).

**Таблица 1.**

**Распределение пациентов с выявленным РОСА по возрасту**

Возраст	Количество больных			P
	abs	M	m	
25-44 лет	8	6,90	2,35	$\chi^2$ Пирсона =0,329; p=0,722
45-59 лет	42	36,21	4,46	
60-74 лет	65	56,03	4,61	
75 лет и и выше	1	0,86	0,86	
Всего	116	100,00	0,00	

Фракционное удаление асцитической жидкости в сочетании с ультразвуковым мониторингом позволил получить представление о скорости ее накопления в брюшной полости (табл. 2).

Следует отметить, что ежедневный контроль накопления асцитической жидкости с помощью ультразвукового метода не всегда возможен в силу ряда объективных причин. Кроме того, оценка небольших объемов жидкости не всегда дает объективный результат. Данные результаты свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к мониторингу асцита у различных групп пациентов. При этом частота и методы контроля должны определяться индивидуально с учетом клинической картины и динамики накопления жидкости.

Таблица 2

**Распределение пациентов с осложненным асцитом в зависимости от интенсивности накопления асцитической жидкости (%)**

Группы	Интенсивность накопления асцитической жидкости в неделю														
	≤1 л			≤1,0-2,0 л			≤2,0-3,0 л			≤3-4,0 л			≥4,0 л		
	abs	М	m	abs	М	m	abs	М	М	abs	М	m	abs	М	m
1 группа (n=42)	34	81,0	3,9	5	11,9	2,9	2	4,8	1,4	2	4,8	1,4	0	0,0	0,0
2 группа (n=33)	25	75,8	4,1	5	15,2	3,4	2	6,1	2,2	2	6,1	2,2	0	0,0	0,0
3 группа (n=41)	26	63,4	7,8	7	17,1	6,1	5	12,2	4,2	0	0,0	0,0	2	5,2	3,0
Р	Пирсон $\chi^2 = 18,983$ ; $p=0,523$														
итого (n=116)	86	74,1	3,1	17	14,7	1,6	9	7,8	1,3	4	3,4	0,7	2	2,7	0,7

Анализ представленных во 2- таблице данных показывает, что интенсивность накопления жидкости в брюшной полости составляет около 1,0 литра в неделю. В 5,2% случаев отмечалась более высокая интенсивность накопления - 3,0 литра и более в неделю.

Таблица 3.

**Распределение больных со злокачественным асцитом рецидивного рака яичника с сопутствующими симптомами**

Симптомы	Выявленные случаи			$\chi^2$	
	abs	М(%)	m	c2	Р
Одышка	96	82,76	2,09	СНВ	
Боль	54	46,55	1,98	0,989	0,410
Сухой кашель	46	39,66	2,33	12,836	0,000
Слабость	91	78,45	1,91	141,669	0,000
Сердцебиение	56	48,28	2,39	0,163	0,701
Анорексия	40	34,48	2,22	34,106	0,000
Снижение массы тела	74	63,79	2,17	86,987	0,000

По результатам проведенного исследования установлено, что объективная диагностика асцита средней и высокой степени выраженности базируется на комплексной оценке патогномичных физикальных признаков. Полученные данные демонстрируют, что клиническая манифестация асцита характеризуется гетерогенностью симптоматики, детерминированной этиопатогенетическими механизмами основного заболевания.

Представленные результаты исследования свидетельствуют о необходимости имплементации мультимодального диагностического подхода при верификации и динамическом наблюдении асцита, интегрирующего современные инструментальные методы визуализации в сочетании с детальным объективным обследованием пациента. Персонафицированная стратегия ведения больных, основанная на этиопатогенетических механизмах заболевания и особенностях прогрессирования асцита, способствует оптимизации терапевтической

тактики и повышению клинической эффективности проводимого лечения

**Таблица 4**

**Распределение больных, осложненных асцитом, в зависимости от общего состоянии обследованных больных при госпитализации**

Методы лечения	Общее состояние											
	Относительно удовлетворит.			Относительно удовлетворит.			Относительно удовлетворит.			Относительно удовлетворит.		
	abs	М	m	abs	М	m	abs	М	m	abs	М	m
1 группа n=42	22	52,4	5,3	16	38,1	4,9	3	7,1	3,05	0	0,0	0,00
2 группа n=33	21	63,6	5,1	6	18,2	3,8	4	12,1	2,9	2	6,1	2,33
3 группа n=41	26	63,4	7,9	7	17,1	6,33	5	12,2	6,01	3	7,3	3,9
Р	Пирсон $\chi^2 = 29,468$ ; p = 0,014											
Итого n=116	69	59,5	2,34	29	25,0	2,24	12	10,3	1,22	5	4,3	0,79

Выбор и проведение определенной тактики лечения оказывает влияние на общее состояние пациента (табл. 4).

Согласно представленным данным. В результате клинического анализа было установлено, что в 40,5% случаев пациенты находились в состоянии средней и тяжелой степени тяжести. Данная клиническая картина была обусловлена комплексом факторов, включающих выраженную интенсивность основного патологического процесса, наличием коморбидных состояний (сопутствующих заболеваний) и присутствием генерализованных патологических признаков. Следует отметить, что такой высокий процент тяжелых состояний свидетельствует о серьезности исследуемой патологии и необходимости комплексного терапевтического подхода с учетом всех этиологических факторов. Данное наблюдение имеет важное клиническое значение для определения тактики лечения и прогноза заболевания.

**Методы диагностики**

Диагностические методы включали стандартный набор исследований, утвержденный Министерством здравоохранения: сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, определение локального статуса, УЗИ (в том числе трансвагинальное у женщин), общий анализ мочи и крови, биохимический анализ крови, тесты на гепатиты В и С, ВИЧ, RW, определение группы крови и резус-фактора, ЭКГ, нисходящую цистографию и экскреторную урографию.

Пациентам были проведены общепринятые стандартные методы обследования: ультразвуковое сканирование, магнитно-резонансная

томография малого таза, экскреторная урография, рентгенография грудной клетки, колоноскопия по показаниям, мультиспиральная компьютерная томография, общий клинический анализ крови и мочи; определялись биохимические показатели крови, выполнялась коагулограмма.

Гистологическое исследование. Все пациенты подверглись гистологическому исследованию. Проводилось гистологическое изучение серийных парафиновых срезов (15-20 для каждого наблюдения) с применением окрашивания по Ван Гизону, пикрофуксином по методу Конго красный, гематоксилином и эозином. Препараты исследовались с помощью светового микроскопа при увеличении окуляра 10×, 20×, 40×.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) операционного материала проводилось на серийных парафиновых срезах. Критерии отбора пациентов:

В исследуемые группы были включены пациенты со следующими характеристиками: наличие асцита; наличие раковых клеток в асците; морфологически подтвержденный диагноз; стадия опухолевого процесса по FIGO IС-IIIС; пациенты с платинорезистентным и/или платинорефрактерным раком.

В третьей главе диссертации **«Количество ангиогенных факторов в опухоли и сыворотке крови пациентов с рецидивирующим раком яичников, осложненным асцитом»** описаны результаты обследования и лечения женщин, включенных в исследование. В основных сравниваемых группах мы определили уровень VEGF в исходной сыворотке крови (до лечения) у 116 пациентов с злокачественной опухолью яичников. Полученные результаты представлены в таблице 5. В качестве контрольной группы были обследованы 30 пациентов в возрасте от 21 до 53 лет с диагностированным и полностью вылеченным раком яичников, у которых был определен уровень VEGF в сыворотке крови. Значения VEGF в этой группе колебались в пределах от 105 до 236 пг/мл, среднее значение составило 155 пг/мл. За пороговое значение было принято 95-е перцентильное значение контрольной группы, которое равно 288 пг/мл.

Среди 116 пациентов с раком яичников значения VEGF варьировались от 16 до 1998 пг/мл, среднее значение составило 458 пг/мл, что статистически значимо превышает показатели контрольной группы ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, исходный уровень VEGF в сыворотке может использоваться только в сочетании с другими клиническими и лабораторными методами (УЗИ, КТ, МРТ) в качестве дополнительного маркера асцита, вызванного рецидивирующим раком яичников.

Подводя итог исследованию, можно определить сывороточный VEGF у пациентов с диагностированным рецидивирующим раком яичников, осложненным асцитом (РРРЯОА), и пациентов, вылеченных от рака яичников, следующим образом: уровень VEGF в сыворотке крови пациентов с РРЯОА достоверно выше, чем у пациентов, вылеченных от рака яичников.

**Таблица 5**

**Сравнительная характеристика колебания концентрации VEGF в сыворотке крови пациенток с новообразованиями яичников в зависимости от возраста**

Возраст больных	Группа контроля (условно здоровые женщины)		Группа больных с раком яичника	
	к-во наблюдений n=30	95% ДИ	к-во наблюдений n=116	95% ДИ
25-44 лет	8	67,14(216,8-51,1)*	24	17,2(175,7-10,3)
45-59 лет	7	132,8(0,8-265,38)*	28	19,9(339-378)
60-74 лет	5	250,2(111,2-89,2)*	33	23,5(274,4-21,5)
75-89 лет	10	24,25(4,75-51,25)*	31	18,8(289-326)

Высокие показатели уровня VEGF в сыворотке крови отмечено в возрастном диапазоне 60-74 лет 95%ДИ 23,50 (274,4-321,5 пг/мл). В более пожилом возрасте концентрация VEGF имело тенденцию к снижению и существенно не отличалась от уровней у пациенток моложе 40 лет 95%ДИ 18,8(289-326) и 17,2(175,7-210,3) соответственно.

При сравнительном анализе показателей уровней VEGF в крови у больных не выявил статистически достоверной связи с репродуктивным статусом. При сравнительном анализе между здоровыми и больными РЯ отмечается статистически значимое различия.

Зависимость содержания VEGF в сыворотке крови пациентов с новообразованиями яичников с учетом наличия сопутствующих соматических заболеваний, аборт и родов. Во всех трех группах уровень VEGF в сыворотке крови пациентов с новообразованиями яичников при наличии сопутствующих соматических заболеваний не отличался от этих показателей у пациентов без сопутствующих соматических заболеваний. Анализ уровней VEGF в сыворотке крови пациентов трех групп не выявил достоверной связи маркеров с фертильным статусом.

Количество VEGF в сыворотке крови пациентов с злокачественным асцитом рецидивного рака яичника с учетом гистологического строения опухоли. В то же время наивысший уровень VEGF был обнаружен у пациентов с муцинозным строением опухоли, однако не все различия были достоверными. Частота выявления VEGF в сыворотке крови была высокой у 81 пациента с серозным РЯ, составляя 76%, у 11 пациентов с эндометриоидным РЯ - 55% (p=0,13).

Таблица 6

**VEGF в сыворотке крови больных раком яичника осложненный асцитом с учетом степени дифференцировки опухоли**

Степень дифференцировки опухоли	Число больных	VEGF, пг/мл медиана(квартили) Монофазный анализ	VEGF >291 пг/мл Частота выявления Многофазный анализ (Абс./Отн.)
Высокая	19	221 (199-517)*	10/44,6%
Умеренная	56	560 (387-1021)**	49/85,6%
Низкая	41	516 (313-601)***	37/83,8%

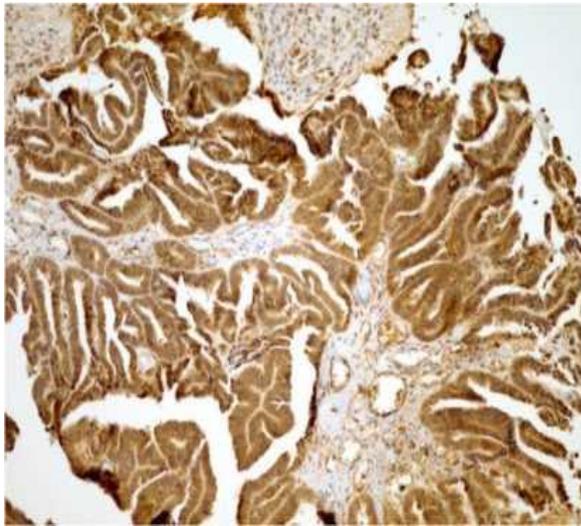
Примечание: \*vs\*\*p=0,047; \*vs\*\*\*p=0,004.

VEGF у пациентов с РРЯОА с учетом дифференцировки опухоли. Различия в количестве VEGF в сыворотке крови пациентов с РЯ проявились в зависимости от степени дифференцировки опухоли. Непосредственно, медиана VEGF в сыворотке была значительно ниже у пациентов с высокодифференцированными опухолями (221 пг/мл) по сравнению с умеренно- (560 пг/мл;  $p=0,047$ ) и низкодифференцированными (516 пг/мл;  $p=0,004$ ) (см.таблица 6). Таким образом, медиана VEGF в сыворотке была ниже у пациентов с высокодифференцированным РЯ (221 пг/мл) по сравнению с умеренно- (560 пг/мл;  $p=0,047$ ) и низкодифференцированным РЯ (516 пг/мл;  $p=0,004$ ).

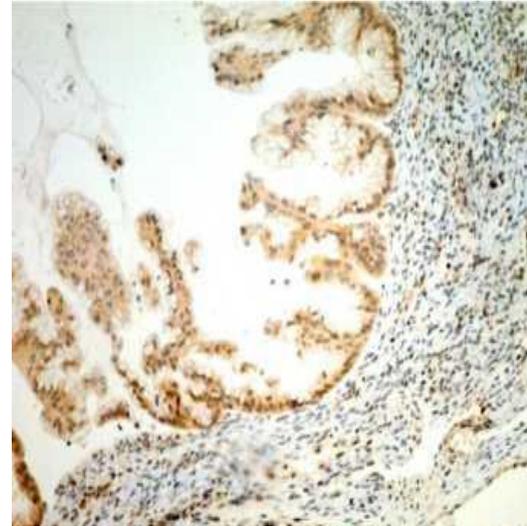
Монофазный анализ показал, что такое важное клиническое проявление рака, как дифференцировка опухоли, в определенной степени связано с количеством VEGF в крови. Частота выявления уровня VEGF в сыворотке значительно увеличилась в начальном состоянии, снизившись с 44,6% до 83,8% при снижении дифференцировки опухоли ( $p = 0,002$ ).

Медиана VEGF в сыворотке крови не отличалась у 64 пациентов с РРЯОА и 36 пациентов без асцита (495 и 385 пг/мл соответственно,  $p = 0,13$ ). У пациентов с РРЯОА при наличии опухолевых клеток в асците средний уровень VEGF в сыворотке составил 478 пг/мл, не отличаясь от пациентов без выявленных опухолевых клеток (401 пг/мл) ( $p = 0,5$ ). Кроме того, следует отметить, что медиана VEGF в сыворотке крови пациентов с РРЯОА с метастазами в паренхиме печени (663 пг/мл) и брюшном жире (785 пг/мл) была выше, чем у пациентов без метастазов (485 пг/мл).

Экспрессия VEGF методом ИГХ была исследована в первичных опухолях у 25 пациентов с различными гистологическими структурами (рис. 1,2). Наличие VEGF было подтверждено при различной степени интенсивности окрашивания опухолевых клеток.



**Рисунок 1.** Больная С. 57 лет.  
Серозная папиллярная  
аденокарцинома яичников (grade 2).  
Микропрепарат ув. 100. Окраска  
гематоксилином и эозином (а),



**Рисунок 2.** Больная И. 45 лет.  
Муцинозная цистаденокарцинома  
яичник ИГХ (б)

Кроме того, интенсивное окрашивание цитоплазмы опухолевых клеток моноклональными антителами против VEGF наблюдалось в 4 из 25 клеток (16%). 13 (52%) и 8 (32%) клеток показали умеренное и слабое окрашивание соответственно. Микропрепарат увеличен в 100 раз. Окраска гематоксилином и эозином (а), иммуногистохимическая реакция с VEGF (б).

Сильная экспрессия комбинации VEGF наблюдалась в 5 (20%) случаях новообразований яичников, умеренная - в 6 (24%), слабая - в 6 (24%) случаях. Таким образом, у большинства пациентов (17 из 25, 68%) была выявлена положительная корреляция между экспрессией VEGF и первичной опухолью.

Достоверной корреляции между экспрессией VEGF в опухолях и степенью дифференцировки не наблюдалось ( $p=0,25$ ). Однако в низкодифференцированных опухолях были обнаружены более высокие показатели экспрессии VEGF, которые были наиболее выражены при наблюдении РЯ. Достоверных различий в экспрессии VEGF в опухолях яичников в зависимости от возраста пациентов не выявлено ( $p=0,18$ ) (табл. 7). Тем не менее, частота выявления высокой экспрессии была выше у пациентов до 50 лет (42,9%), снижалась до 50% у женщин 50-60 лет и до 5% у пациентов старше 60 лет. И наоборот, частота сильного окрашивания VEGF была наиболее высокой у пациентов 60 лет и старше, хотя разница между группами не была статистически значимой ( $p=0,5$ ).

Следует отметить, что у пациентов с ААКТО интенсивная экспрессия VEGF коррелирует с наличием метастазов в брюшину и диссеминацией в другие органы. Наличие асцита не влияло на экспрессию VEGF в опухоли. Так, частота выраженного окрашивания VEGF у пациентов без асцита составила 3 из 11 (27,3%), а у пациентов с асцитом - 1 из 10 (10%) ( $p=0,26$ ). Частота выявления выраженной экспрессии VEGF в опухолях у пациентов

без асцита составила 36,4% (4 из 11 пациентов) и только 10% (1 из 10 пациентов) у пациентов с выявленным асцитом ( $p=0,17$ ).

В то же время частота выраженной экспрессии VEGF у пациентов с выявленными метастазами опухоли составила 2/5 (40%), а у онкологических пациентов без метастазов - 2/16 (12,5%) ( $p=0,19$ ). Частота выявления выраженной экспрессии VEGF-R2 у пациентов с выявленными метастазами составила 20% (1 из 5), а в группе пациентов без метастазов - 25% (4 из 16) ( $p=0,8$ ).

Примечательно отсутствие корреляции между уровнями VEGF в крови и степенью экспрессии VEGF в тканях при основных клинических проявлениях заболевания. У пациентов с ААКТО старше 60 лет интенсивность экспрессии VEGF в крови и тканях опухоли имела разнонаправленный характер.

ИГХ методом были определены уровни VEGF в образцах первичной опухолевой ткани и сыворотки крови. Корреляция между экспрессией VEGF в тканях и плотностью VEGF, определенной методом ИФА, представлена в таблице. Наибольшая концентрация VEGF в сыворотке была обнаружена в группе пациентов с интенсивным окрашиванием опухоли (медиана 412 пг/мл), однако все наблюдаемые различия не были статистически значимыми ( $p=0,4$ ) (небольшое количество наблюдений и высокая вариабельность VEGF в сыворотке не позволили выявить корреляцию между этими показателями,  $r=0,6$ ).

Одновременно мы обнаружили увеличение концентрации VEGF в опухоли, определенной ИФА методом, по сравнению с концентрацией, определенной методом ИГХ ( $p=0,035$ ). Корреляционная связь между показателями была умеренной ( $r_s=0,51$ ;  $p=0,05$ ). Не было обнаружено связи между концентрацией VEGF в сыворотке крови пациентов с РЯ и экспрессией определенной методом ИГХ в опухолевой ткани ( $p=0,3$ ). В то же время высокие уровни VEGF в опухолевой ткани, определенные ИГХ методом, соответствовали интенсивному окрашиванию VEGF при оценке методом ИГХ. Однако корреляционная связь между показателями была слабой и статистически незначимой ( $r_s=0,14$ ;  $p=0,6$ ).

Полученные результаты показали, что уровень VEGF в сыворотке крови у пациентов с рецидивирующим раком яичников, осложненным асцитом (РРОА), был значительно выше по сравнению с пациентами, получавшими лечение от РЯ. Было установлено, что высокий уровень VEGF в опухолевой ткани имеет статистически значимую корреляцию с выраженной экспрессией ИГХ маркера. Выявлено, что высокий уровень VEGF в опухолевой ткани связан с явной экспрессией ИГХ маркера, однако эта корреляция не является статистически значимой. Корреляционной связи между экспрессией опухолевых маркеров, определяемой методом ИГХ, и уровнем VEGF в сыворотке крови, определяемым иммуноферментным методом, не наблюдалось. Данные показатели имеют важное диагностическое и прогностическое значение при оценке течения

заболевания и эффективности лечения.

В четвертой главе диссертации «Результаты лечения рецидивов платинорефрактерного рака яичников, осложненного асцитом» представлена непосредственная эффективность лечения пациентов с применением метрономной химиотерапии. Непосредственная эффективность лечения считается основным критерием оценки любого режима химиотерапии и прогностическим фактором для определения продолжительности жизни. В данное исследование были включены пациенты, получавшие индукционную химиотерапию по стандартной схеме: гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15 дни 28-дневного курса + бевацизумаб (до прогрессирования, внутривенно в дозе 7,5-15 мг/кг каждые 3 недели). Вторая группа получала метрономную терапию циклофосфамидом 50 мг/день непрерывно (n=33); третья группа получала метрономную химиотерапию: циклофосфамид 50 мг/день непрерывно и пазопаниб 400 мг в 1-28 дни (n=41).

Таблица 7

**Оценка эффективности таргетной терапии**

	Группы исследования								
	1 группа, n=42			2 группа, n=33			3 группа, n=41		
	abs	М	m	abs	М	М	abs	М	m
Частичный эффект	14	33,33	7,27	14	42,42	8,60	18	43,90	7,75
Стабилизация	10	23,81	5,57	10	30,30	8,00	14	35,15*	4,41
Прогрессирование	18	42,86	7,64	9	27,27*	7,75	9	21,95*	6,46

*Примечание: \* -  $p \geq 0,05$  относительно к группе сравнения (1 группа)*

Наилучшие результаты были обнаружены в основных группах, с частичным эффектом, наблюдаемым у 42,4% во второй группе и 43,9% в третьей группе, хотя эти различия не были статистически значимыми ( $p=0,6$ ). В когорту нашего исследования были включены пациенты с асцитом и платиновой резистентностью, которые ранее получали комбинированную и комплексную терапию.

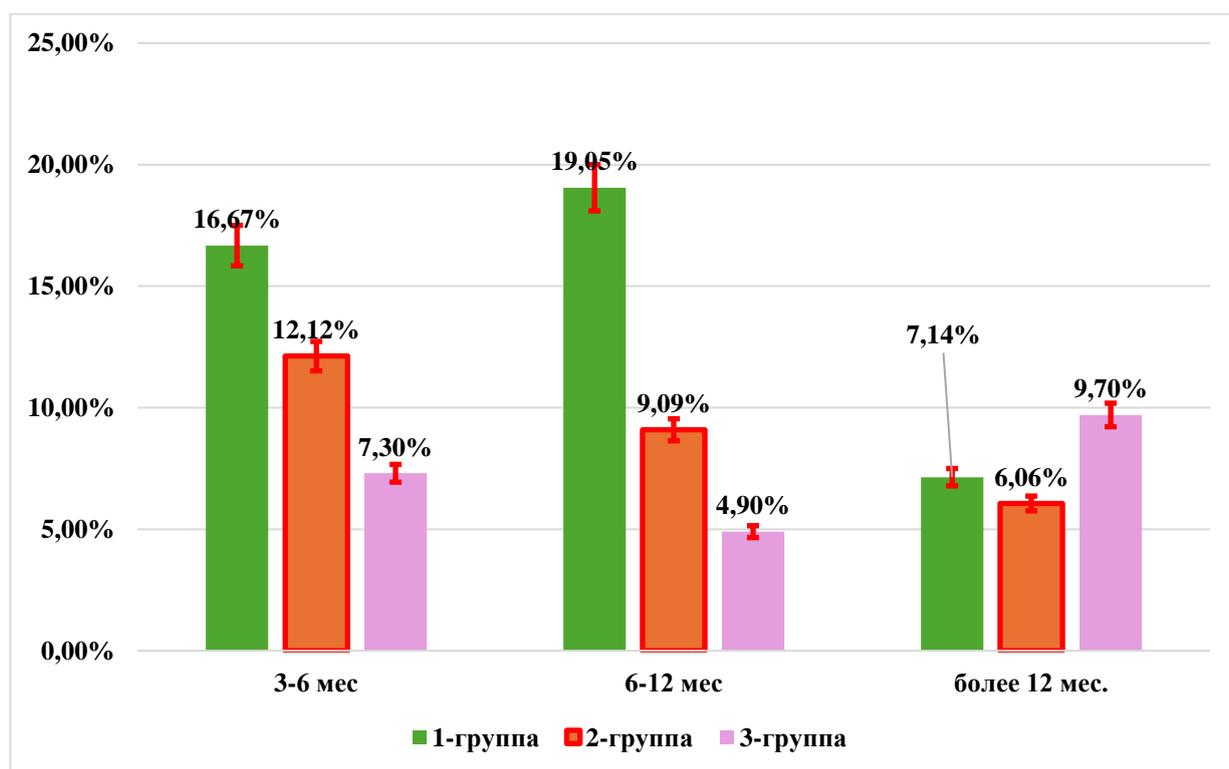
Непосредственная эффективность оценивалась в группе пациентов, получавших метрономную химиотерапию по схеме пазопаниб 400 мг один раз в день и циклофосфамид 50 мг до прогрессирования заболевания. В группу был включен 41 пациент, период наблюдения составил от 7,3 до 21,6 месяцев. Медиана продолжительности наблюдения составила 14,4 месяца (QI=14,8; Qu=24,2). Пациенты получали метрономную химиотерапию в поддерживающем режиме от 2,7 до 16,2 месяцев, средняя продолжительность лечения составила 9,4 месяца.

Эффективность лечения оценивалась в соответствии с критериями RECIST 1.1, целевые очаги исследовались с помощью УЗИ и КТ каждые 3 месяца с момента назначения метрономной химиотерапии.

При оценке результатов прогрессирование опухолевого процесса

наблюдалось у 18 (42,8%) пациентов в первой группе, у 9 (27,3%) во второй группе и у 9 (21,9%) в третьей группе. В 1-й группе у 7 (16,7%) пациентов прогрессирование заболевания началось через 3-6 месяцев, у 8 (19,31%) - через 6-12 месяцев, у 3 (7,1%) - после 12 месяцев. Во 2-й группе у 4 (12,1%) пациентов прогрессирование заболевания началось через 3-6 месяцев, у 3 (9,1%) - через 6-12 месяцев, у 2 (6,1%) - после 12 месяцев. В 3-й группе у 3 (7,3%) пациентов прогрессирование заболевания началось через 3-6 месяцев, у 2 (4,9%) - через 6-12 месяцев, у 4 (9,7%) - после 12 месяцев.

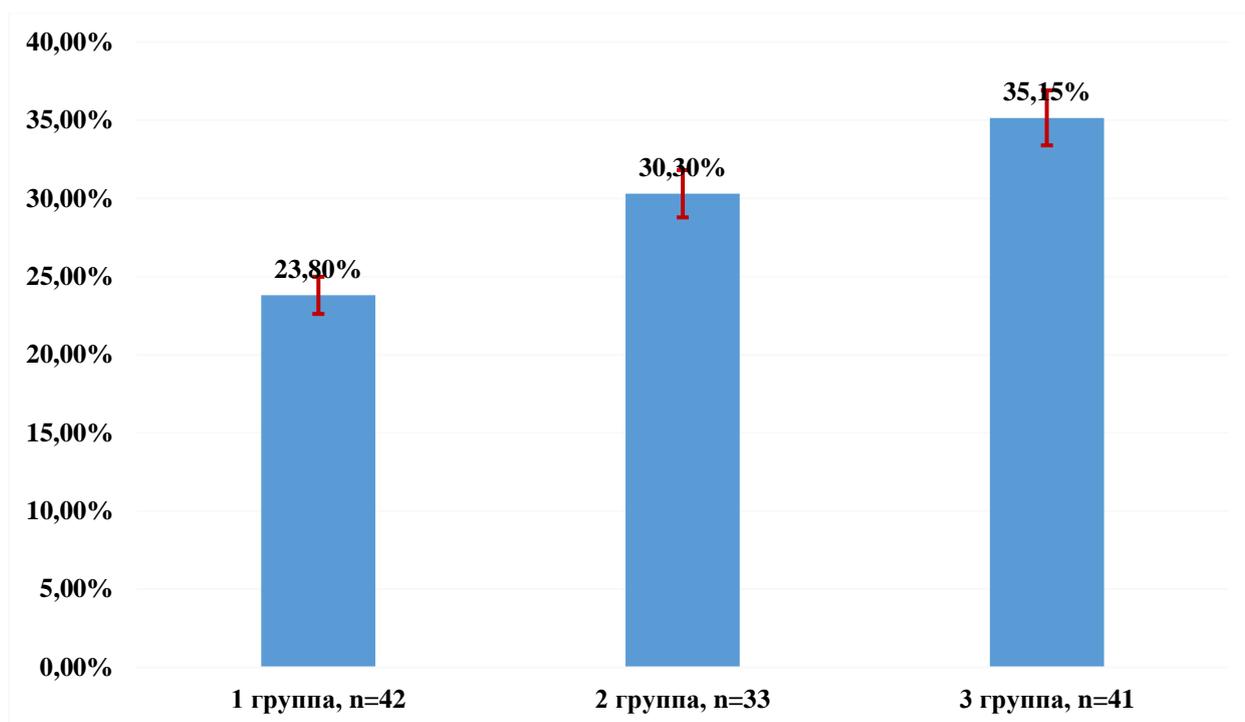
Два пациента получали метрономную химиотерапию с таргетной терапией в течение 16 месяцев. Данные о времени до прогрессирования у пациентов, получавших поддерживающее лечение, представлены на рис. 3.



**Рисунок 3. Время до прогрессирования в месяцах.**

При анализе эффективности лечения учитывались особенности метода: применение низких доз лекарственных средств и преобладание антиангиогенного механизма действия, минимальная вероятность значительного уменьшения объема опухоли. Таким образом, в качестве минимального клинического результата рассматривалась стабилизация опухолевого процесса или достижение объективного результата через 3 месяца и его сохранение.

Чаще всего хороший ответ на лечение в виде стабилизации наблюдался в первой группе: у 10 (23,81±5,57%) пациентов, во второй группе - у 10 (30,3±8,0%,  $p \geq 0,068$ ) и в третьей группе - у 14 (35,15±4,41%,  $p \geq 0,05$ ) пациентов. Контроль заболевания (CR+PR+SD) наблюдался у 79,1% пациентов. В 33,8% случаев удалось добиться уменьшения объема асцита.



**Рисунок 3. Время до стабилизации выработки асцита на этапах лечения**

Таким образом, непосредственная эффективность метрономной поддерживающей химиотерапии в сочетании с таргетной терапией является одним из ключевых факторов, определяющих продолжительность жизни пациентов, включенных в основную группу. Пациенты всех исследуемых групп наблюдались от 5,4 до 21,1 месяцев. Медиана продолжительности наблюдения составила 13,2 месяца.

Основными параметрами оценки эффективности проведенного лечения служили время до прогрессирования (ВДП) и общая наблюдаемая выживаемость (ОНВ). ВДП оценивалось во всех группах от начала химиотерапии второй линии (гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15 дни 28-дневного цикла + бевацизумаб внутривенно в дозе 7,5-15 мг/кг каждые 3 недели до прогрессирования) до подтверждения прогрессирования опухолевого процесса по данным КТ и УЗИ. Медиана ВДП составила 12,3 месяца в 3-й группе, 9,3 месяца во 2-й группе и 7,6 месяца в 1-й группе (р-лог-ранг <0,0001). Несмотря на то, что полученная разница (4,7 месяца) не является существенной, она статистически значима и в конечном итоге улучшает качество жизни пациентов.

В исследовании также изучалось влияние особенностей проведенного противоопухолевого лечения и различных клинико-морфологических факторов на продолжительность ВДП у пациентов всех трех групп. Для этого был проведен регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. В качестве потенциальных прогностических факторов рассматривались возрастные группы пациентов (до 60 лет и старше), тип опухоли (впервые выявленный асцитический процесс или прогрессирование СПКЯ после предыдущего радикального лечения), степень дифференцировки опухоли, вид предшествующего лечения (была ли удалена первичная опухоль

кишечника или нет), количество курсов ХТ 1-й линии (6-8 или 9-12).

Анализ показателей общей выживаемости показал, что в группе, получавшей метроромную химиотерапию, ОНВ составила 22,7 месяца, что значительно выше по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил 15,0 месяцев (рлог-ранг = 0,0005). Кроме того, данный анализ предоставляет информацию о влиянии возраста пациентов на общую выживаемость. В группе пациентов 60-75 лет этот показатель был достоверно ниже, чем в группе более молодых пациентов.

**Таблица 8**

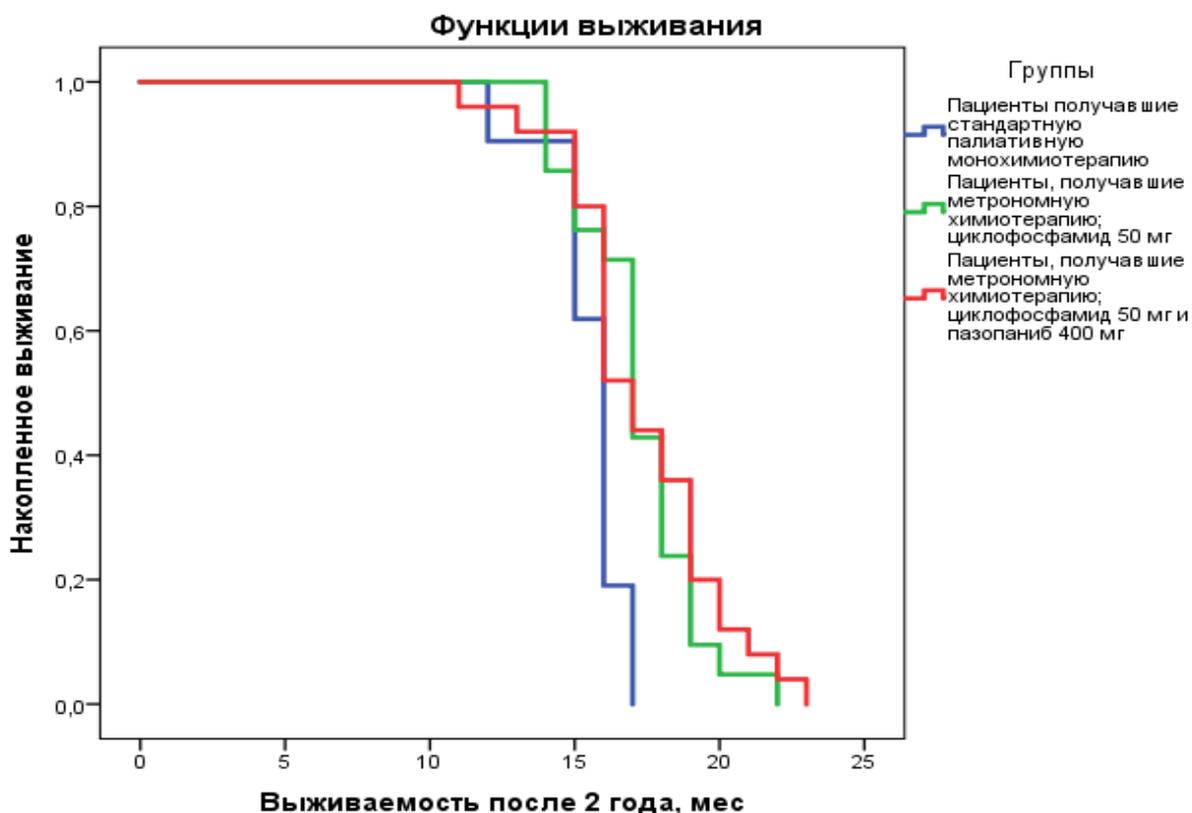
**Данные регрессионного анализа: влияние прогностических факторов на ОНВ**

Параметр	Коэффициенты модели				
	$\beta$	$p_{\text{Вальда}}$	ОР	-95% ДИ	$p_{\text{пропорц.}}$
Группа: метроромная ХТ	-0,59784	0,0011	0,5302	0,4101	0,431
Возрастная группа: 61-74 года	0,2876	0,2012	1,4220	0,8997	0,401
Вид опухоли: метастатическая	0,0701	0,6968	1,0699	0,8154	0,895
Дифференцировка: средняя	0,0901	0,7026	0,8987	0,7457	0,912
Дифференцировка: низкая	0,6775	0,0413	0,5079	1,0271	0,292
Статус первичной опухоли: удалена	0,3172	0,1892	0,7282	0,8553	0,955
Количество курсов ПХТ: 9-12	- 0,4966	0,0735	1,6430	0,3534	0,338
Проверка модели	$p_{\text{макс. правдоподобия}} = 0,001$				

Как было установлено, на продолжительность времени без прогрессирования заболевания в первую очередь оказывало влияние проведение метроромной химиотерапии ( $p=0,0012$ ), а также степень дифференцировки опухоли. У пациентов с низкодифференцированными опухолями время без прогрессирования было значительно ниже по сравнению с пациентами с высоко- и умереннодифференцированными опухолями ( $p=0,0413$ ). Полученный результат согласуется с данными литературы, поскольку известно, что у пациентов с низкодифференцированными опухолями наблюдаются более низкие показатели выживаемости и тенденция к худшему ответу на терапию.

Дополнительно у пациентов обеих групп каждые 6 месяцев оценивалась общая выживаемость. Одногодичная общая выживаемость в основной группе составила 91,3% (95% ДИ [85,0;98,2]), в группе сравнения - 64,3% (95% ДИ [54,0;76,6]), двухлетняя выживаемость в обеих группах составила соответственно 44,5% (95% ДИ [32,5;61,0]) и 24,3% (95% ДИ [7,0;31,2]).

Токсичность проведенного лечения оценивалась в соответствии со шкалой NCI CTCAE v. 5.0. Всего было зарегистрировано 54 различных случая токсичности, из которых 40 были 1-й степени, 10 - 2-й степени и 4 случая - 3-й степени токсичности.



**Рисунок 5. Выживаемость в сравниваемых группах по Каплан-Майеру**

Данные анализа побочных эффектов метрономной химиотерапии представлены в таблице 9. При этом большую часть (39,4%) составили случаи гематологической токсичности. У 4 пациентов наблюдалась анемия 1-2 степени, которая была устранена назначением препаратов железа и не требовала дополнительных мер. Среди нейтропений (10 пациентов) и тромбоцитопений (9 пациентов) было зарегистрировано 6 случаев токсичности 2-й степени и 4 случая токсичности 3-й степени. У этих пациентов потребовалась временная приостановка лечения до устранения токсических проявлений или их снижения до 1-й степени, после чего прием препаратов был возобновлен с уменьшением дозы пазопаниба до 200 мг. Ни у одного пациента не потребовалось полного прекращения лечения. Было зарегистрировано 4 случая тошноты и 3 случая диареи 1-й степени, которые не требовали корректировки лечения. 17 пациентам с повышением уровня билирубина и трансаминаз до 1-2 степени были назначены гепатотропные препараты, дозы цитостатиков не снижались.

Среди 10 пациентов с ладонно-подошвенным синдромом наблюдалось 3 случая токсичности 2-й степени и 2 случая 3-й степени, которые потребовали временной приостановки лечения. Были назначены увлажняющие и антибактериальные средства, мази с мочевиной и кортикостероидами, обезболивающие и антигистаминные препараты. После устранения побочных эффектов или их снижения до 1-й степени лечение было продолжено.

Таблица 9

## Токсичность проводимой метрономной терапии

13	Степень распространенности токсических осложнений					
	1 степень		2 степень		3 степень	
	abs	M±m, %	abs	M±m, %	abs	M±m, %
Гематологическая	16	36,36±7,25	6	42,86±13,23	4	50±17,68
Гипертензион синдром	8	18,18±5,81	1	7,14±6,88	1	12,5±11,69
Гепатотоксичность	15	34,09±7,15	4	28,57±12,07	1	12,5±11,69
Дерматологический характер	5	11,36±4,78	3	21,43±10,97	2	25±15,31
Р	$\chi^2=7,818$ ; p=0,050		$\chi^2=3,714$ ; p=0,294		$\chi^2=3,000$ ; p=0,392	
Р	$\chi^2$ Пирсона = 3,622; p=0,728					

Другие виды токсичности (общая слабость, головокружение, парестезии, стоматит, нарушение функции почек) встречались в единичных случаях, не имели клинически значимых проявлений и не требовали корректировки назначенного лечения.

Случаев токсичности 4-й степени не наблюдалось ни у одного пациента, в ходе данного исследования не потребовалось полного прекращения лечения из-за сильно выраженных побочных эффектов. Таким образом, можно отметить, что разработанный метод имеет удовлетворительную переносимость и благоприятный профиль токсичности.



Рисунок 6. Алгоритм лечения злокачественного асцита при рецидиве платинорезистентного рака яичника

Детальное описание алгоритма лечения злокачественного асцита при рецидиве платинорезистентного рака яичника:

1. Начальная точка - подтвержденный диагноз платинорезистентного рецидива рака яичника с асцитом

2. Первый этап - определение статуса VEGF:

А) При отрицательном VEGF: Назначается 2-я линия химиотерапии. При эффективности - продолжение лечения до прогрессии болезни. При неэффективности - переход к паллиативному лечению в метрономном режиме пазопаниб+циклофосфид.

Б) При гиперэкспрессии VEGF: Назначается комбинация гемцитабин + бевацизумаб. Оценка эффективности и переносимости

3. Дальнейшие действия при гиперэкспрессии VEGF: При хорошей переносимости: Продолжение терапии при наличии эффекта. При прогрессировании переход к следующей линии. При плохой переносимости: Переход на метрономный режим: циклофосфамид + пазопаниб; Оценка эффективности

4. Заключительный этап: При отсутствии эффекта от всех линий терапии - переход к симптоматическому лечению; При сохранении эффекта - продолжение выбранной схемы до прогрессирования

5. Мониторинг на всех этапах: Регулярная оценка эффективности; контроль побочных эффектов; оценка качества жизни пациента

6. Особые указания: Необходимость регулярного контроля асцита; своевременная коррекция побочных эффектов; индивидуальный подход к дозировкам препаратов

Этот алгоритм обеспечивает персонализированный подход к лечению с учетом особенностей опухоли и индивидуальной переносимости терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: **«Совершенствование паллиативного лечения злокачественного асцита химиорезистентного рецидива рака яичника»** сделаны следующие выводы:

1. Была выявлена статистически значимая корреляция между уровнем экспрессии VEGF и клинико-морфологическими характеристиками опухоли ( $p < 0.05$ ). Установлена взаимосвязь между концентрацией VEGF в сыворотке крови и гистологическим типом новообразования ( $p < 0.01$ ). Высокая экспрессия VEGF связана с агрессивным течением заболевания и неблагоприятным прогнозом (отношение рисков = 1.78, 95% доверительный интервал (ДИ): 1.32-2.41,  $p < 0.001$ ).

2. Комбинированная метрономная химиотерапия с применением низких доз циклофосфамида (50мг/сутки) и пазопаниба (400мг/сутки) продемонстрировала клиническую эффективность у пациентов с химиорезистентным (платинорезистентным) рецидивирующим раком

яичников. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 9,1 месяцев (95% ДИ: 7.8-10.4), медиана общей выживаемости - 22,7 месяцев (95% ДИ: 19.5-25.9). Объективный ответ на терапию наблюдался у 37,2% пациентов.

3. Рекомендуемый метод метронормной терапии характеризуется умеренной токсичностью. Наиболее частыми побочными эффектами являлись гематологическая токсичность (42,7%), гепатотоксичность (31,5%), артериальная гипертензия (28,9%) и утомляемость (25,6%). Большинство побочных эффектов были 1-2 степени и купировались без необходимости прекращения лечения. Частота побочных эффектов 3-4 степени не превышала 15%.

4. Результаты многофакторного статистического анализа выявили обратную корреляцию между показателем VEGF в опухоли и эффективностью лечения ( $r = -0,62$ ,  $p < 0,001$ ). Установлена значимая взаимосвязь между экспрессией VEGF в опухоли, степенью гистологической дифференцировки и временем до прогрессирования заболевания ( $p = 0,005$ ). Это указывает на снижение эффективности лечения при высоком уровне VEGF и подтверждает значимость данных характеристик в качестве прогностических факторов.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019. Tib.77.01 ON THE AWARD OF  
SCIENTIFIC DEGREES AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED  
SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY  
AND RADIOLOGY**

---

**SAMARKAND MEDICAL UNIVERSITY**

**ABDURAXMONOV JURABEK AMRILLOEVICH**

**IMPROVEMENT OF PALLIATIVE TREATMENT OF MALIGNANT  
ASCITES IN CHEMORESISTANT RECURRENT OVARIAN CANCER**

**14.00.14 - Oncology**

**DISSERTATION ABSTRACT  
OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) IN MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT - 2025**

**The topic of the dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in Medical Sciences is registered with the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with № B2022.3. PhD/Tib3037**

The dissertation was performed at Samarkand State Medical University.

The abstract of the dissertation in two languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council ([www.cancercenter.uz](http://www.cancercenter.uz)) and the Information and Educational Portal "ZiyoNet" ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Scientific advisers:** **Rahimov Nodir Maxammatkulovich**  
doctor of medical sciences

**Official opponents:** **Kamishov Sergey Viktorovich**  
doctor of medical sciences  
**Atakhanova Nigora Ergashevna**  
doctor of medical sciences, professor

**Leading organization:** **Bukhara State Medical Institute**

The dissertation defense will take place on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 at \_\_\_\_\_ hours at the meeting of the Scientific council DSc.04/30.12.2019. Tib.77.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (address: 100174, Tashkent, Farobi St. 383. phone: (+99871) 227-13-27, fax: (+99871) 246-15-96; e-mail: [info@cancercenter.uz](mailto:info@cancercenter.uz)).

The dissertation is can be found at the Information and Resource Center of the Republican Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (registration number No. \_\_\_\_\_). Address: 100174, Tashkent, st. Farobi, 383 Tel./Fax: (+99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-96.

The abstract of the dissertation was sent out «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 y.  
(mailing report № \_\_\_\_\_ on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 y).

**M.N. Tillyashaykhov**  
Chairman of the Scientific Council for the Award of Academic Degrees,  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**A.A. Adilkhodjaev**  
Scientific Secretary of the Scientific Council for the Award of Academic  
Degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**M.Kh. Khodjibekov**  
Chairman of the scientific seminar at the  
Scientific Council for the award of academic degrees,  
Doctor of Medical Sciences, professor

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the study** Improving treatment methods for malignant ascites associated with recurrent ovarian cancer based on immunohistochemical analysis result

**The object of the research** The study was conducted on a cohort of 116 patients with histologically confirmed diagnosis of ovarian cancer complicated by ascites (OCCA), who underwent treatment at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology and its Samarkand branch from 2017 to 2023. Participants were stratified into three groups using conditional randomization: Group 1 (n=42): Patients receiving standard palliative therapy, including gemcitabine at a dose of 1000 mg/m<sup>2</sup> on days 1, 8, and 15 of the cycle, in combination with bevacizumab at a dosage of 7.5-15 mg/kg every 3 weeks. Group 2 (n=33): Patients undergoing metronomic chemotherapy with daily oral administration of cyclophosphamide at a dose of 50 mg/day without interruptions. Group 3 (n=41): Patients receiving combined metronomic chemotherapy consisting of daily oral administration of cyclophosphamide at a dose of 50 mg/day without interruptions and pazopanib at a dose of 400 mg on days 1-28 of the cycle.

**Scientific novelty of the research is as follows:**

it has been proven that elevated serum VEGF levels in recurrent ovarian cancer with ascites is a negative prognostic marker due to poor tumor differentiation and bilateral ovarian involvement;

in recurrent ovarian cancer with ascites, the relationship between serum VEGF levels and disease stage, histological type, and degree of tumor differentiation has been established to correlate with patient age and tumor histological characteristics;

in recurrent ovarian cancer with ascites, the effectiveness of low-dose combined metronomic chemotherapy and targeted therapy has been proven due to sufficient antiangiogenic effect;

it has been proven that determining local (intratumoral) and systemic (circulating) levels of VEGF is significant for assessing tumor angiogenic potential, clinical course, and prognosis in recurrent ovarian cancer with ascites.

**Introduction of the research results.** A methodological recommendation has been created: "Method of metronomic therapy in palliative treatment of chemoresistant recurrent ovarian cancer complicated by ascites" (conclusion of SamSMU No. 59 dated 19.09.2023). The methodological recommendation addresses the problem of palliative treatment of platinum-resistant recurrent ovarian cancer complicated by ascites, aiming to provide better cancer control and long-term results. The scientific results obtained from the dissertation work have been implemented in the practical work of the Jizzakh branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (RSNPMTsOiR) (order No. 52 dated 29.08.23) and the Kashkadarya branch of the

RSNPMTsOiR..

**The structure and volume of the dissertation.** The composition of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation was 120 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Шаханова Ш. Ш., Абдурахмонов Ж.А., Рахимов Н. М., Хакимов А. А. Таргетная терапия в паллиативном лечении платинорезистентного рецидивного рака яичника осложненным асцитом // Доктор ахборотномаси № 2 (110)—2023. 115-119. (14.00.00; №20).

2. Шаханова Ш.Ш., Абдурахмонов Ж.А., Рахимов Н.М. Метрономная терапия в лечении платинорезистентного рецидивного рака яичника, осложненного асцитом // Проблемы биологии и медицины. -2023, №3 (144), 216-220. (14.00.00; № 19).

3. Abdurakhmonov J.A., Rahimov N.M., Shakhanova Sh.Sh. Modern view on ascite in ovarian cancer.// Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol. 7, issue 4, pp. 130-139(14.00.00; № 24).

4. Rakhimov M.N., Abdurakhmonov A.J., Shakhanova Sh.Sh. Patogenesis of peritoneal ascites in Recurrent ovarian cancer // Journal of Biomedicine and Practice. 2023, vol. 8, issue 4, pp.152-158. (14.00.00; № 24).

5. Рахимов Н.М., Абдурахмонов Ж.А., Шаханова Ш.Ш., Толибова Н.У. Тухумдон саратони билан касалланган беморларда кузатиладиган асцитнинг башорат омиллари // «Тиббиётда янги кун» 8 (58) 2023. 178-182. (14.00.00; № 22).

6. Saidkulov B.S., Abduraxmonov J.A., Rahimov N.M., Raufov F.M. Recurrent ovarian cancer: mechanisms of development of peritoneal malignant ascites // European Journal of Molecular & Clinical Medicine ISSN 2515-8260 Volume 7, Issue 2, 2020, p 2424-2428 (14.00.00; (25) ).

7. Rakhimov N.M., Shakhanova Sh.Sh., Abdurakhmonov Zh.A. Ascyte in ovarian cancer: new opportunities for research // International Journal of Medical Sciences And Clinical Research (ISSN – 2771-2265) 2023. Volume 02 Issue 10 Pages: 21-30. (14.00.00; (23) (SJIF) 2022: 5.89).

8. Shakhanova Sh. Sh., Abdurakhmonov Zh.A., Rakhimov N. M., Nilufar A.T. Separate Results of Metronomic Therapy With Cyclophosphan And Pazopanib in the Palliative Treatment of Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Cancer // Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 4(4), 2023. 557-559. (14.00.00; (23) (SJIF) 2021: 5.64).

**II бўлим (II часть; part II)**

9. Рахимов Н. М., Шаханова Ш.Ш., Абдурахмонов Ж.А., Талибова Н.А., Сулимова О.Г. Эффективность лечения асцита обусловленный рецидивом платинорефрактерного рака яичника с использованием метрономной химиотерапии// Журнал репродуктивного здоровья и

уронефрологических исследований №1 | 2024, стр 37-41.

10. Abdurakhmonov Zh.A., Rakhimov N.M., Shakhanova Sh. Sh. Metronomic therapy for platinum-resistant relapsed ovarian cancer complicated by ascites// Innovative research in modern education Hosted from Toronto, Canada. 2023. 66-67

11. Shakhanova Sh. Sh., Abdurakhmonov Zh.A., Rakhimov N.M. Asorlangan assit bilan kechayotgan platin rezistentli qaytalangan tuxumdon saratonini palliativ davolashda target terapiya. Current approaches and new research in modern sciences. International scientific-online conference. 2023. 81-82

12. Shakhanova Sh. Sh., Abdurakhmonov Zh.A., Rakhimov N.M. Peculiarities of metronomic therapy in the treatment of platinum-resistant recurrent ovarian cancer complicated by ascites// International conference on multidisciplinary research Hosted from Singapore. 2023. 86-87

13. Norbekova M.X., Kurbankulov U.M., Raximov N.M., Abduraxmonov J.A. "Assit bilan asoratlangan kimyoviy rezistent tuxumdon saratonini davolashda angiogenez ingibitorlarini qo'llash usuli"// Тошкент тиббиёт академияси рационализаторлик таклифи. Гувоҳнома № 1208. № 1208, 17.03.2023.

14. Рахимов Н. М., Шаханова Ш.Ш., Абдурахмонов Ж.А. «Способ метрономной терапии в паллиативном лечении химиорезистентного рецидивного рака яичника осложненный асцитом»// Услубий тавсиянома. Самарқанд 2024 йил. Босма табоқ 50. 24 бет.

Автореферат «Клиник ва экспериментал онкология» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босмахона лицензияси:



**9338**

Бичими: 84x60 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman» гарнитураси.  
Рақамли босма усулда босилди.  
Шартли босма табағи: 4. Адади 100 дона. Буюртма № 3/25.

Гувоҳнома № 851684.  
«Тірографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.  
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.